

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 37 13 494 A 1

21 Aktenzeichen: P 37 13 494.9
22 Anmeldetag: 22. 4. 87
23 Offenlegungstag: 29. 10. 87

Denkmal
Eigentum

51 Int. Cl. 4:
B01J 13/02

A 61 K 7/00
A 61 K 9/10
A 61 K 7/42
A 61 K 7/32
A 61 K 7/46
A 61 K 7/06
A 61 K 31/57
// A61K 7/155, 31/19,
31/355, 37/24, 37/48,
39/00

DE 37 13 494 A 1

30 Unionspriorität: 22 23 31

22.04.86 FR 86 05775

71 Anmelder:

L'Oreal, Paris, FR

74 Vertreter:

Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P.,
Dipl.-Chem.Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:

Handjani, geb. Vila, Rose-Marie; Ribier, Alain, Paris,
FR; Vanlerberghe, Guy, Villevaude, FR

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

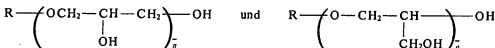
54 Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkügelchen in einer wässrigen Phase und nach diesem Verfahren erhaltliche Dispersionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkügelchen in einem wässrigen Milieu E, wobei die Lipidkügelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wässrige Phase E ein kapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor der Bildung der Lipidkügelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kügelchen bestimmt ist (sind), sowie die mit diesen Verfahren erhaltlichen Dispersionen von Lipidkügelchen. Die erfindungsgemäßen Dispersionen sind insbesondere in der Kosmetik und in der Pharmazie brauchbar.

DE 37 13 494 A 1

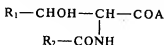
1. Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von Lipidkügelchen in einem wäßrigen Milieu *D*, wobei die Lipidkügelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wäßrige Phase *E* einkapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, dadurch gekennzeichnet, daß man vor der Bildung der Lipidkügelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kügelchen bestimmt ist (sind).
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kalium-Cholesterinsulfat verwendet.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung einer Dispersion von Kügelchen in der wäßrigen Phase *D* eine plane, lamellare Phase durch Einbringen der wäßrigen Phase *E* in das (die) flüssige(n) Lipid(en) bildet, anschließend die wäßrige Phase *D* zugibt und zur Bildung der gewünschten Kügelchendisersion heftig bewegt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipid, das für die Bildung der Schalen der Kügelchen bestimmt ist, wenigstens ein ionisches oder nicht-ionisches Amphiphil natürlicher oder synthetischer Herkunft verwendet, das pro Molekül eine oder mehrere lange Kohlenwasserketten(n) und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n), ausgewählt unter Hydroxy-, Etheroxid-, Carboxyl-, Phosphat- und Amingruppen, besitzt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als ionisches Amphiphil wenigstens ein Produkt verwendet, das ausgewählt ist unter natürlichen Phospholipiden, wie Ei- oder Sojalecithin und Sphingomyelin, synthetischen Phospholipiden, wie Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin, amphoteren Verbindungen und anionischen Verbindungen.
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als nicht-ionisches Amphiphil wenigstens eine Verbindung verwendet, die ausgewählt ist unter

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern der Formel:



worin \bar{n} einen statistischen Mittelwert von 1 bis 6 bedeutet und *R* eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von α -Diolen mit langer Kette bedeutet;

- geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern mit 2 Fettketten;
- polyoxyethylenierten Fettkohlolen oder polyoxyethylenierten Stearinen;
- Polyolethern;
- gegebenenfalls oxyethylenierten Polyolestern;
- Glykolipiden natürlicher oder synthetischer Herkunft und
- Hydroxyamiden der allgemeinen Formel:



worin

- R_1 einen C_7 — C_{21} -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;
- R_2 einen gesättigten oder ungesättigten C_7 — C_{31} -Kohlenwasserstoffrest bedeutet;
- COA eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist unter den beiden folgenden Gruppen:
einem Rest der Formel



- worin B einen von einem primären oder sekundären, mono- oder polyhydroxylierten Amin abgeleiteten Rest bedeutet und R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest bedeutet;
- einem Rest der Formel COOZ ,
worin Z den Rest eines C_3 — C_7 -Polyols bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den für die Bildung der Kügelchen bestimmten Amphiphilen wenigstens ein Additiv gibt, ausgewählt unter langkettigen Alkoholen und Diolen, Sterinen, langkettigen Aminen, Hydroxyalkylaminen, polyoxyethylenierten Fettsäuren, Estern von Aminoalkoholen mit langer Kette und den Salzen davon, Phosphorsäureestern von Fettkohlolen, Alkylsulfaten und anderen ionischen Sterinderivaten, die von Cholesterinsulfaten verschieden sind.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Bildung der Kügelchendisersion 0,5 bis 25 Gew.-% Amphiphil(e), bezogen auf das Gesamtgewicht der herzustellenden Kügelchendisersion, verwendet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man zu den zur Bildung der Kügelchen bestimmten Amphiphilen wenigstens einen fettlöslichen Wirkstoff gibt, beispielsweise ein keratolytisches Mittel, ein antiinflammatorisches Mittel oder ein Antioxidans.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die in den Kügelchen eingekapselte wäßrige Phase *E* eine wäßrige Lösung des (der) Wirkstoffes (Wirkstoffe) ist, die vorzugsweise isoomotisch mit der Phase *D* ist, welche die Kügelchen umgibt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrigen Phasen *D* und *E* identisch sind.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur Herstellung eines kosmetischen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *E* wenigstens ein Produkt einbringt, das ausgewählt ist unter Befeuchtungsmitteln, künstlichen Bräunungsmitteln, wasserlöslichen Sonnenschutzmitteln, Antiperspiranten, Deodorantien, adstringierenden Mitteln, erfrischenden Produkten, Stärkungsmitteln, narbenverheilenden Produkten, keratolytischen Produkten, depilatorischen Produkten, Parfümwässern, wasserlöslichen Farbstoffen, Antischuppen-Mitteln, Antiseborrhoe-Mitteln, Oxidationsmitteln, Reduktionsmitteln und Extrakten tierischer oder pflanzlicher Gewebe.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *E* wenigstens ein Produkt einbringt, das ausgewählt ist unter Vitaminen, Hormonen, Enzymen, Vakzinen, antiinflammatorischen Mitteln, Antibiotika und Bakteriziden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kügelchendisersion mit wenigstens einer flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase vermischt, die dazu bestimmt ist, in der wäßrigen Phase *D* dispergiert zu werden.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase in einer Menge von 2 bis 70 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, einbringt, wobei das Gewichtsverhältnis von dem (den) amphiphilen Lipid(en), das (die) Kügelchen bildet, zu der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren, dispergierten Phase 0,02/1 bis 10/1 beträgt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die flüssige, mit Wasser nicht mischbare, in der wäßrigen Phase *D* dispergierte Phase ausgewählt ist unter Ölen, wie Estern von Fettsäuren und Polyolen und Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel $R_n - COOR$, worin R_n einen Fettsäurerest mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet und R eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet, Kohlenwasserstoffen, wie Hexadecan, Paraffinen, Perhydroqualen; halogenierten Kohlenstoffverbindungen, wie Perfluordekahydronaphthalin; Perfluortributylamin; Polysiloxanen; Estern organischer Säuren; Ethern und Polyethern.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man in die wäßrige Phase *D* wenigstens ein Adjuvans einbringt, ausgewählt unter opakmachenden Mitteln, gelbildenden Mitteln, Aromastoffen, Parfüms, Sonnenfiltern und Farbstoffen.

18. Dispersion von Lipidkügelchen in einem wäßrigen Milieu *D*, wobei die Kügelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wäßrige Phase *E* einkapseln und wobei die die Schalen bildenden Lipide ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, dadurch gekennzeichnet, daß sie gemäß einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17 erhältlich ist.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft wäßrige Dispersionen von Lipidkügelchen, wobei diese Dispersionen in der Kosmetik, in der Pharmazie und im Nahrungsmittelbereich brauchbar sind.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die Herstellung dieser Lipidkügelchen erleichtert. Gleichzeitig wird ihre Stabilität in wäßriger Dispersion sowie ihr Einkapselungsvermögen erhöht.

Es ist bekannt, daß bestimmte Lipide in Gegenwart von Wasser mesomorphe Phasen bilden, deren Ordnungsgrad zwischen dem kristallinen und dem flüssigen Zustand liegt. Bestimmte Lipide, die mesomorphe Phasen bilden, können in wäßriger Lösung unter Bildung von Kügelchen, die in dem wäßrigen Milieu dispergiert sind, quellen, wobei die Kügelchen aus multi-molekularen Schichten und vorzugsweise aus bi-molekularen Schichten mit einer Dicke von etwa 30 bis 100 Å bestehen (siehe insbesondere die Publikation von Bangham, Standish et Watkins, J. Mol. Biol. 13, 238 (1965)).

Die FR-PS 23 15 991 beschreibt bereits Dispersionen von Lipidkügelchen, die aus Schalen aufgebaut sind, welche aus zwei oder mehreren Lipidschichten, die voneinander durch die wäßrige Phase getrennt sind, bestehen. Die Kügelchen dienen auch zur Einkapselung von wasserlöslichen, beispielsweise pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffen in den Bereich zwischen den Lipidschichten, so daß diese vor äußeren Einflüssen geschützt sind. Die zur Bildung der Kügelchen brauchbaren Lipidverbindungen können ionische Verbindungen, die Liposomen ergeben, oder nicht-ionische Verbindungen, die Niosome ergeben, sein.

In den FR-PSEN 24 85 921 und 24 90 504 sind bereits Zusammensetzungen beschrieben, die aus einer wäßrigen Dispersion von Kügelchen der oben beschriebenen Art in einer externen wäßrigen Phase bestehen, wobei in den Kügelchen eine Öldispersion vorgesehen war. Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß die Anwesenheit der Lipidkügelchen die Öldispersion stabilisiert und daß man mit diesen Zusammensetzungen einen Kombinationseffekt erzielt, der auf der Anwesenheit der Kügelchen und der Öltröpfchen beruht. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil für die kosmetische oder pharmazeutische Anwendung.

In der FR-PS 25 43 018 ist unter anderem ein Verfahren zur Herstellung von unilamellaren Lipidbläschen mit

einem mittleren Durchmesser von mehr als 1000 Å beschrieben.

Bei der Herstellung von Liposomen oder Niosomen können verschiedene Additive mit den ionischen oder nicht-ionischen Lipidverbindungen assoziiert sein, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kügelchen zu modifizieren. Additive, die für diesen Zweck brauchbar sind, sind in den erwähnten französischen Patentschriften aufgeführt.

Es ist auch bekannt, daß man zur Verringerung der Permeabilität der Bläschen Sterine, hauptsächlich Cholesterin, zu den Lipidverbindungen geben kann, wobei diese Sterine die Festigkeit der Schichten erhöhen.

Weiter ist es bekannt, daß das Einbringen von Molekülen mit elektrischer Ladung in die Wand der Bläschen (Liposomen oder Niosomen) die Eigenschaften der Schichten beeinflußt.

Die geladenen Lipide, wie Diäthylphosphat, Phosphatidinsäure, Amine oder quaternäre Ammoniumverbindungen mit langer Kohlenwasserstoffkette, erhöhen die Stabilität der Bläschen, indem sie das Ausflocken und das Verschmelzen der Bläschen selbst in Gegenwart von Elektrolyten verhindern. Weiter erhöhen die geladenen Lipide das Einkapselungsvermögen für wasserlösliche Substanzen, in dem sie die Dicke der wäßrigen Schalen erhöhen, die die Lipidschichten trennen.

Von A. Colombat et al, Biochimie (1981), 63, 795–798 wurde außerdem gezeigt, daß Cholesterinphosphat, d. h. ein hydrophiler Ester des Cholesterins, die Wirkungen eines geladenen Amphiphils, nämlich die Erhöhung der Stabilität der Kügelchen und ihres Einkapselungsvermögens, und die Wirkung des Cholesterins, nämlich die Verringerung der Permeabilität der Kügelchen, in sich vereinigt.

Dabei beobachtet man jedoch, daß das Einbringen von mehr als 5 Gew.-% geladener Lipide in die Bläschenmembran sowohl eine starke Permeabilität für die gelösten Stoffe als auch eine Kristallisation des geladenen Lipids zur Folge hat.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß ein bestimmtes geladenes Lipid, nämlich Cholesterinsulfat, diese Nachteile nicht aufweist und sich von den anderen geladenen Lipiden dadurch unterscheidet, daß man es bis zu einer Menge von 50 Gew.-% in die Lipidmembran einbringen kann, ohne daß eine Kristallisation zu beobachten ist und daß es bei höheren Anteilen in der Membran (25 Gew.-%) zu einer nur geringen Permeabilität führt.

Dies ist insbesondere auch deswegen sehr interessant, weil in den letzten Jahren gefunden wurde, daß Cholesterinsulfat — das im Gegensatz zu Cholesterinphosphat in der Haut vorhanden ist — die Hauptrolle der zellulären Kohäsion spielt (Arbeit von Epstein, Williams, Elias). Das bedeutet, daß bei der Anwendung auf der Haut die das Cholesterinsulfat enthaltenden Bläschen eine sehr große Wirksamkeit besitzen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren, womit die Herstellung einer Dispersion von Lipidkügelchen in einem wäßrigen Milieu *D* erleichtert und gleichzeitig die Stabilität und das Einkapselungsvermögen dieser Lipidkügelchen verbessert werden, wobei die Lipidkügelchen aus im wesentlichen konzentrischen Lipidschalen bestehen und eine wäßrige Phase *E* einkapseln und wobei das (die) Lipid(e) der Schalen ionische oder nicht-ionische Amphiphile sind, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor der Bildung der Lipidkügelchen wenigstens ein Ammonium-, Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-Cholesterinsulfat in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lipidphase, zu dem (den) Lipid(en) gibt, das (die) für die Bildung der Schalen der Kügelchen bestimmt ist (sind).

In der Praxis ist die Obergrenze eine Funktion der Art des zur Anwendung kommenden Lipids und sie kann zwischen 20 und 50 Gew.-% der Lipidphase der Kügelchen ausmachen.

Vorzugsweise verwendet man substituiertes oder unsubstituiertes Ammonium-, Natrium- oder Kaliumcholesterinsulfat.

Gegenstand der Erfindung ist auch eine Dispersion von Lipidkügelchen, die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhältlich ist, wobei das Verfahren gegebenenfalls ergänzende Merkmale umfaßt, welche nachfolgend näher beschrieben werden.

Zur Herstellung einer Dispersion der Lipidkügelchen in der wäßrigen Phase *D* kann man die Verfahren des Standes der Technik heranziehen.

Man kann beispielsweise das Verfahren verwenden, das darin besteht, daß man die Lipide in einem flüchtigen Lösungsmittel löst, durch Verdampfen des Lösungsmittels einen dünnen Lipidfilm auf der Wand eines Behälters bildet, in dem Behälter die wäßrige einzukapselnde Phase *E* einbringt und die Mischung mechanisch bewegt, bis man eine Dispersion an Kügelchen der gewünschten Größe erhält. In diesem Fall sind die wäßrigen Phasen *D* und *E* notwendigerweise identisch.

Man kann auch das in der FR-PS 23 15 991 beschriebene Verfahren anwenden, das darin besteht, daß man eine plane, lamellare Phase durch Einbringen der wäßrigen einzukapselnden Phase *E* in die flüssigen Lipide bei einer Temperatur, die etwas oberhalb des Schmelzpunktes der Lipide liegt, bildet, anschließend zu der erhaltenen lamellaren Phase eine wäßrige Phase der Dispersion *D* gibt, die gegebenenfalls mit der wäßrigen Phase *E* identisch ist und heftig bewegt, beispielsweise mechanisch, um einen Übergang der planen, lamellaren Phase in eine Dispersion von Lipidkügelchen, die die wäßrige Phase *E* einkapselt, zu erhalten, in die wäßrigen Phase *D* zu erhalten. In Abhängigkeit von den zur Herstellung der Dispersion verwendeten Vorrichtungen (Ultraschall, Homogenisator und/oder Ultraschall) und in Abhängigkeit von der Dauer des Bewegens (15 Minuten bis zu einigen Stunden) erhält man Kügelchen, deren mittlerer Durchmesser von ungefähr von 0,025 bis 5 µm variiert.

Das oben angegebene Verfahren ist besonders geeignet, wenn man multi-lamellare Kügelchen anwenden will. Wenn man unilamellare Kügelchen zu erhalten wünscht, kann man für ihre Herstellung das in der FR-PS 25 43 018 beschriebene Verfahren zur Anwendung bringen. Gemäß diesem Verfahren solubilisiert man die Lipide, die zur Bildung der Schalen der Bläschen bestimmt sind, in wenigstens einem in Wasser unlöslichen Lösungsmittel; man konditioniert die Lipidlösung in flüssigem Zustand in einem Behälter bei einem Druck P_1 und bei einer Temperatur Θ_1 ; man konditioniert die wäßrige einzukapselnde Phase *E* bei einem Druck P_2 und bei einer Temperatur Θ_2 und man injiziert die Lipidlösung in die wäßrige Phase derart, daß das (die) Lösungsmittel

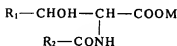
der Lipidlösung verdampft (verdampfen), wenn es mit der erwähnten wäßrigen Phase in Kontakt kommt (kommen), wobei das Injizieren mit reduziertem Durchsatz erfolgt, um zunächst die Bildung von Tröpfchen zu bewerkstelligen und wobei der Druck P_2 geringer ist als der Druck P_1 und als der Dampfdruck des (oder der) Lösungsmittel(s) in den Tröpfchen bei einer Temperatur Θ .

Wie oben angegeben, gibt man das Cholesterinsulfat zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Bildung der Bläschen zu, d. h. wenn man unter Bildung einer lamellaren Phase arbeitet, vor oder nach der Herstellung dieser lamellaren Phase.

Die zur Herstellung der Kügelchen verwendeten Lipide sind ionische oder nicht-ionische Amphiphile natürlicher oder synthetischer Herkunft, die pro Molekül eine oder mehrere, gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte lange Kohlenwasserstoffkette(n) mit insbesondere 8 bis 30 Kohlenstoffatomen, wie Olein-, Lanolin-, Tetradecyl-, Hexadecyl-, Isostearyl-, Laurin- oder Alkylphenylketten, und eine oder mehrere hydrophile Gruppe(n), ausgewählt unter Hydroxy-, Etheroxid-, Carboxyl-, Phosphat- und Amingruppen, enthalten.

Als ionische Amphiphile kommen vorzugsweise natürliche Phospholipide (beispielsweise Ei- oder Sojalecithin oder Spingomyelin), synthetische Phospholipide (beispielsweise Dipalmitoyl-phosphatidylcholin oder hydriertes Lecithin) zur Anwendung. Man kann auch amphotere Verbindungen, die zwei lipophile Ketten oder eine Assoziation von zwei organischen Ionen mit langer Kette und entgegengesetzten Vorzeichen umfassen, sowie anionische Verbindungen einsetzen.

Als anionische Verbindungen kann man diejenigen nennen, die in der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971, angemeldet am 23.06.1985, beschrieben sind und die der nachfolgenden allgemeinen Formel entsprechen:



worin

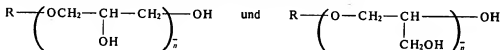
R_1 einen $C_7 - C_{21}$ -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;

R_2 einen gesättigten oder ungesättigten $C_7 - C_{31}$ -Kohlenwasserstoffrest bedeutet; und M für H, Na, K, NH_4 oder ein substituiertes, von einem Amin abgeleitetes Ammonium steht.

Die im voranstehenden Absatz aufgeführten anionischen Verbindungen kann man gemäß der in der FR-PS 25 88 256 beschriebenen Verfahren herstellen.

Die bevorzugten, nicht-ionischen Amphiphilen weisen hydrophile Gruppen, wie polyoxyethylenierte oder polyglycerinierte Gruppen, oder Gruppen, die sich von gegebenenfalls oxyethylenierten Estern von Polyolen oder von Hydroxamidderivaten ableiten. Vorzugsweise sind die nicht-ionischen Lipidverbindungen ausgewählt unter:

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern der Formel:



worin

n einen statistischen Mittelwert 1 bis 6 bedeutet und R eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kette mit 12 bis 30 Kohlenstoffatomen, Kohlenwasserstoffreste von Lanolinalkoholen oder 2-Hydroxyalkylreste von α -Dienen mit langer Kette bedeutet;

— geradkettigen oder verzweigten Polyglycerinethern mit 2 Fettketten;

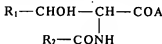
— polyoxyethylenierten Fettalkoholen oder polyoxyethylenierten Sterinen;

— Polyolethern;

— gegebenenfalls oxyethylenierten Polyolestern, insbesondere polyoxyethylenierten Sorbitestern;

— Glykolipiden natürlicher oder synthetischer Herkunft, beispielsweise Cerebrosiden, und

— Hydroxyamiden, wie denjenigen, die in der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971, eingereicht am 23.06.1985, beschrieben sind und die der allgemeinen Formel entsprechen:



worin

R_1 einen $C_7 - C_{21}$ -Alkyl- oder -Alkenylrest bedeutet;

R_2 einen gesättigten oder ungesättigten $C_7 - C_{31}$ -Kohlenwasserstoffrest bedeutet;

COA eine Gruppe bedeutet, die ausgewählt ist unter den beiden folgenden Gruppen:



worin B einen von einem primären oder sekundären mono- oder polyhydroxylierten Amin abgeleiteten Rest bedeutet und R₃ ein Wasserstoffatom oder einen Methyl-, Ethyl- oder Hydroxyethylrest bedeutet; einem Rest der Formel COOZ, worin Z den Rest eines C₃—C₇-Polyols bedeutet.

Die oben erwähnten nicht-ionischen Verbindungen sind nach dem in der FR-PS 25 88 256 beschriebenen Verfahren erhältlich.

Man kann verschiedene Additive in bekannter Weise mit den Lipidverbindungen in Verbindung bringen, um die Permeabilität oder die Oberflächenladung der Kügelchen zu modifizieren. In diesem Zusammenhang ist die Zugabe von langkettigen Alkoholen und Diolen, Sterinen, beispielsweise Cholesterin und β -Sisterin, langkettigen Aminen, Hydroxyalkylaminen, polyoxyethylenierten Fettaminen, Estern von langkettigen Aminoalkoholen und den Salzen davon, Phosphorsäureestern von Fettalkoholen, beispielsweise Natriumdiäcetylphosphat und Alkylsulfaten, beispielsweise Natriumäcetylsulfat, sowie anderen ionischen Derivaten von Sterinen, die von Cholesterinsulfaten verschieden sind, zu nennen.

Vorteilhafterweise verwendet man zur Bildung der Kügelchendispersion 0,5 bis 25 Gew.-% Amphiphil(e), bezogen auf das Gesamtgewicht der zu erhaltenden Kügelchendispersion.

Die Kügelchen können auch wenigstens einen fettlöslichen Wirkstoff umfassen, beispielsweise ein keratolytisches Mittel, wie Retinensäure, ein anti-inflammatorisches Mittel, wie β -Methason-17-valerat, ein Antioxidans, wie Vitamin E und dessen Acetat oder Ascorbylpalmitat, was von besonderem Interesse ist, wenn man die topische Verabreichung im Auge hat.

Die wäßrige in die Kügelchen einzukapselnde Phase E kann auch eine wäßrige Lösung des Wirkstoffes sein, die vorzugsweise isosmotisch mit der Phase D der Dispersion ist. Die Phasen D und E können identisch sein.

Für die Herstellung eines kosmetischen Mittels kann die wäßrige in die Kügelchen einzukapselnde Phase E beispielsweise wenigstens ein Produkt enthalten, das ausgewählt ist unter Befeuchtungsmitteln, wie Glycerin, Sorbit, Pentaerythrit, Inosit, Pyrrolidincarbonsäure und deren Salze; künstlichen Bräunungsmitteln, wie Dihydroxyacetone, Erythrose, Glycerinaldehyd, γ -Dialdehyden, wie Weinsäurealdehyd, gegebenenfalls zusammen mit anderen Mitteln zur Färbung der Haut; wasserlöslichen Sonnenschutzmitteln; Antiperspirantien; Deodorantien; adstringierenden Mitteln; erfrischenden, stärkenden, narbenheilenden, keratolytischen, depilatorischen Produkten; Extrakten tierischer oder pflanzlicher Gewebe; Parfümwässern; wasserlöslichen Farbstoffen; Antischuppen-Mitteln; Antiseborrhoemitteln; Oxidationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid und Reduktionsmitteln, wie Thioglykolsäure und deren Salzen.

Im Falle von pharmazeutischen Mitteln enthält die in den Kügelchen eingekapselte wäßrige Phase E vorzugsweise wenigstens ein Produkt, das ausgewählt ist unter Vitaminen, Hormonen, Enzymen, wie Superoxiddismutase, Vakzinen, anti-inflammatorischen Mitteln, wie Hydrocortison, Antibiotika und Bakteriziden.

Die die Kügelchen umgebende wäßrige Phase D kann auch eine flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase umfassen, die in der wäßrigen Phase D dispergiert ist. Diese flüssige, mit Wasser nicht mischbare Phase kann ein Öl oder ein Bestandteil sein, der ausgewählt ist unter Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenstoffverbindungen, Polysiloxanen, Estern organischer Säuren, Ethern und Polyethern. Vorteilhafterweise beträgt die Menge der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase, die in der wäßrigen Phase D dispergiert ist, 2 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, wobei das Gewichtsverhältnis von amphiphil(en) Lipid(en), das (die) Kügelchen bildet (bilden), zu der (oder den) flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren, dispergierten Phase(n) zwischen 0,02/1 und 10/1 liegt.

Das zum Dispergieren in der wäßrigen Phase D vorgesehene Öl ist vorteilhafterweise ausgewählt unter Estern von Fettsäuren und Polyolen, insbesondere flüssigen Triglyceriden und Estern von Fettsäuren und verzweigten Alkoholen der Formel R₄—COOR₄, in der R₄ einen Fettsäurerest mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen bedeutet und R₄ eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen bedeutet. Wenn das Öl ein Ester von Fettsäuren und Polyolen ist, ist dieses vorzugsweise ausgewählt unter Sonnenblumenöl, Maisöl, Sojaöl, Kürbisöl, Traubenkernöl, Jojobaöl, Sesamöl und Glycerin-tricaproylrat. Wenn das Öl dagegen ein Ester einer höheren Fettsäure und eines verzweigten Alkohols ist, ist dieses vorzugsweise Purcellinöl.

Für die Bildung der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren Phase kann man vorteilhafterweise auch Hexadekan, Paraffinöl, Perhydrostearin, Perfluortributylamin, Perfluordecylhydronaphthalin und flüchtiges Silikonöl wählen.

Die die Kügelchen umgebende wäßrige Phase D kann auch wenigstens ein Adjuvans enthalten, das ausgewählt ist unter opak-machenden Mitteln, Gel-bildenden Mitteln, Aromastoffen, Parfüms, Sonnenfiltern und Farbstoffen. Dabei können die fettlöslichen unter diesen Adjuvantien in der flüssigen, mit Wasser nicht mischbaren und in der wäßrigen Phase D zu dispergierenden Phase gelöst werden, falls man eine derartige Dispersion zu erhalten wünscht.

Wenn die mit Wasser nicht mischbare Flüssigkeit, die in der kontinuierlichen Phase, welche die Kügelchen umgibt, dispergiert ist, gelöste Adjuvantien enthalten soll, werden diese Adjuvantien vor der Bildung der Dispersion gelöst.

Derartige Adjuvantien können beispielsweise Sonnenfilter, wie 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat oder Substanzen sein, die zur Verbesserung des Zustandes von trockener oder seniler Haut bestimmt sind, insbesondere unverseifbare Produkte, wie die unverseifbaren Bestandteile von Soja, Avocado, Tokopherole, die Vitamine E und F, und Antioxidantien.

Diese Dispersion des Öls in Wasser, die das externe Milieu der Kügelchendispersion bildet, kann wenigstens ein Additiv, insbesondere ein Gel-bildendes Mittel oder ein Parfüm enthalten. Das Additiv wird zu der gleichen Zeit wie das Öl zu der Dispersion gegeben. Das Gel-bildende Mittel kann in einer Menge von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, zugegeben werden. Geeignete Gel-bildende Mittel sind beispiels-

weise Cellulosederivate; Algenderivate; natürliche Gummiprodukte oder vernetzte Polyacrylsäuren. Vorzugsweise verwendet man als Gelbildende Mittel Hydroxyethylcellulose, vernetzte Polyacrylsäure, die von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940" vertrieben wird, Santiago, Adragant oder Polyglukosen.

Wenn man eine Zubereitung herstellt, die eine Dispersion der mit Wasser nicht mischbaren Flüssigkeit(en) umfaßt, stellt man fest, daß diese Dispersion ohne Anwendung eines Emulgiermittels stabil ist.

Wenn die Kugelchendisersion Kugelchen verschiedener Typen umfaßt, beispielsweise Niosome und Liposomen, stellt man die beiden Typen von Kugelchen getrennt voneinander her und vermischt die beiden Dispersionen.

Die nachfolgenden Vergleichsversuche dienen zur Erläuterung der Erfindung. Sie zeigen, daß das Einbringen von Cholesterinsulfat in die Lipidphase der Kugelchendisersion in Wasser eine insgesamt verbesserte Permeabilität und einen Einkapselungsgrad ergibt, der stets zumindest gleich demjenigen ist, welcher ohne Einbringen von Cholesterinsulfat oder mit Einbringen eines anderen geladenen Lipids als Cholesterinsulfat ist.

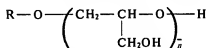
Die Vergleichsversuche sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle

Art der Lipidphase	Zusammensetzung der Lipidphase	Quellung der Glucose ($\mu\text{l}/\text{mg}$)	Permeabilität (%) nach (n) Tagen
Nicht-ionisch	A ... 47,5 % X = DCP ...	13	5 (30)
	Ch ... 47,5 %		
	X ... 5 % X = ChS ...	13	0 (30)
anionisch	B ... 60 %		
	Ch ... 40 %	15	63 (30)
	B ... 60 %		
	Ch ... 35 %	15	39 (30)
	ChS ... 5 %		
amphoter	C ... 75 % X = DCP ...	3	64 (0) 80 (1)
	Ch ... 20 % X = ChS ...	9	16 (0) 65 (1)
	X ... 5 %		

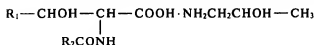
In der obigen Tabelle haben die Abkürzungen A, B, C, Ch, DCP und ChS jeweils die folgenden Bedeutungen:

A: Nicht-ionisches Lipid der Formel:



in der R = $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ und n einen statistischen Mittelwert von 3 bedeutet.

B: anionisches Lipid, dessen Herstellung im Beispiel 5 der luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971 beschrieben ist und das der folgenden Formel entspricht:



in der $\text{R}_1 = \text{C}_{15}\text{H}_{31}$ und R_2 eine Mischung aus Kohlenwasserstoffketten der folgenden Formeln bedeutet:



C: Sojalecithin (Phosphatidylcholin)

Ch: Cholesterin

DCP: Dicetylphosphat (Säureform)

ChS: Natriumcholesterinsulfat

Der Versuch mit den nicht-ionischen Lipiden zeigt, daß die Permeabilität nach 30 Tagen 0% beträgt, wenn man Cholesterinsulfat einbringt, wohingegen die Permeabilität 5% beträgt, wenn man Dicetylphosphat ebenfalls in einer Menge von 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Lipidphase, verwendet.

Das gleiche gilt für den Versuch mit den anionischen Lipiden. Die Permeabilität wird verringert, wenn man das Cholesterin in der Lipidphase durch eine Mischung aus Cholesterin/Cholesterinsulfat ersetzt. Der Einkapselungsgrad bleibt unverändert.

Schließlich zeigen die Vergleichsversuche bei Verwendung von amphoteren Lipiden zur Bildung der Kugelchen, daß der Einkapselungsgrad und die Permeabilität verbessert werden, wenn man das Dicetylphosphat durch Cholesterinsulfat ersetzt.

Die nachfolgenden Herstellungsbeispiele und Formulierungsbeispiele, die die Anwendung der erfindungsge-
mäßigen Kugeldispersion zeigen, dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Die Herstellung der in den Beispielen beschriebenen kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen erfolgt in einer oder zwei Stufen.

- 5 In der ersten Stufe stellt man eine wäßrige Dispersion nach dem in der FR-PS 23 15 991 (Beispiele 1 bis 3) beschriebenen Verfahren her. Die wäßrige Dispersion an Lipidkügelchen wird hergestellt ausgehend von:

- einem nicht-ionischen oder anionischen oder amphoteren amphiphilen Lipid,
- Cholesterinsulfat, das alleine oder zusammen mit Cholesterin zur Anwendung kommt,
- 10 — fettlöslichen und/oder wasserlöslichen kosmetischen Wirkstoffen und entsalztem Wasser.

In der fakultativen zweiten Stufe kann man, je nach der Art der kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierung, ein Öl in das externe Milieu geben und zwar gemäß den in den FR-PSEN 24 85 921 und 25 32 191 beschriebenen Gesichtspunkten und Verfahren.

- 15 Bei der Herstellung kosmetischer Mittel kann man auch verschiedene kosmetische Substanzen, wie Parfüms oder gelbildende Mittel, zugeben.

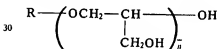
Beispiel 1:

20 Pflegende Creme für trockene Haut:

1. Stufe der Herstellung:

In einen Edelstahlbecher wiegt man folgende Produkte ein:

- 25 Nicht-ionisches amphiphiles Lipid
der Formel:



in der R einen Hexadecylrest bedeutet
und \bar{n} einen statistischen Mittelwert

- 35 von 3 bedeutet 4,00 g
Cholesterin 2,00 g

Man vermischt die beiden Produkte, indem man sie bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre schmilzt. Danach bringt man die Temperatur der geschmolzenen Mischung auf 90°C. Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert die erhaltene Mischung bei einer Temperatur von 90°C. Bei der gleichen Temperatur gibt man 2 g Natriumcholesterinsulfat-Monohydrat zu und homogenisiert die Mischung bis zum vollständigen Verschwinden der nicht-assoziierten Lipidkristalle. Die Homogenisierung verfolgt man unter einem Polarisationsmikroskop.

Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

- 45 Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator) 0,30 g
Glycerin 3,00 g
entsalztes Wasser 15,50 g

- 50 Bei einer Temperatur von 70°C homogenisiert man die Mischung mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,3 µm beträgt.

2. Stufe der Herstellung:

- 55 Zu der erhaltenen Mischung gibt man 25 g Sesamöl. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die Ölkügelchen einen mittleren Durchmesser von ungefähr 1 µm haben. Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

- 60 Parfüm 0,40 g
vernetzte Polyacrylsäure, von der Fa.
Goodrich unter der Handelsbezeichnung
"Carbopol 940" vertrieben 0,40 g
Triethanolamin 0,40 g
entsalztes Wasser 27,00 g

- 65 Wenn man diese Creme einmal pro Tag bei Personen mit trockener Haut topisch anwendet, erhält man nach 20-tägiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

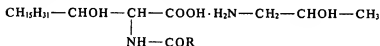
Beispiel 2:

Pflegecreme für Haut, die durch Akne angegriffen ist:

1. Herstellungstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 2/1) die folgenden Produkte:

Anionisches amphiphiles Lipid der Formel



in der R zu ungefähr 70% einen Oleylrest,
zu ungefähr 25% einen Hexadekanoylrest und
zu ungefähr 5% einen Tetradekanoylrest
bedeutet (dieses Lipid zählt zu den in der
luxemburgischen Patentanmeldung Nr. 85 971
beschriebenen Lipiden)

Cholesterin
Natriumcholesterinsulfat-Monohydrat

4,80 g
2,80 g
0,40 g

Man entfernt das Lösungsmittel mit einer Flügelpumpe während 1 h. Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 20 g entsalztem Wasser und 3 g Glycerin in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 90°C.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)
entsalztes Wasser

0,30 g
32,50 g

Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersors vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen ungefähr 0,5 µm beträgt.

2. Herstellungstufe:

Man gibt zu der oben erhaltenen Mischung 15 g flüchtiges Silikonöl. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersors, bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von weniger als 1 µm haben.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Parfüm
Polyglucose mit gerader Kette, vertrieben
von der Fa. Alban Muller unter der
Handelsbezeichnung "Amigel Poudre"
entsalztes Wasser

0,40 g

0,40 g
20,40 g

Wenn man diese Creme zweimal pro Tag topisch bei Personen anwendet, die eine durch Akne gereizte Haut haben, wird die Reizung nach einwöchiger oder zweiwöchiger Anwendung verringert.

Beispiel 3:

Konzentrat zur Behandlung von Xerose:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 2/1) die folgenden Produkte:

Sojalecithin "Epikuron E 200"
Natriumcholesterinsulfat-Monohydrat
D, L-α-tocopherol

12,00 g
4,00 g
1,00 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt Lösungsmittelspuren mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h. Anschließend bringt man die erhaltene Lipidassoziation mit 40,0 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 40°C.

Dazu gibt man dann folgende Produkte:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)
entsalztes Wasser
Parfüm

0,30 g
42,00 g
0,70 g

Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen kleiner als 1 µm ist.

Die erhaltene fluide Dispersion kann auf die Haut mittels einer Flakonpumpe aufgetragen werden.

Wenn man dieses Konzentrat zweimal pro Tag anwendet, erhält man nach 3-monatiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse. Das Konzentrat ist ausgezeichnet verträglich.

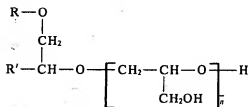
Beispiel 4:

Milch zur Pflege trockener Haut:

1. Herstellungsstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 1/1) die folgende Produkte:

Nicht-ionisches amphiphiles Lipid der Formel:



worin R einen Dodecylrest und R' eine äquimolare Mischung von Tetradecyl- und Hexadecylresten bedeuten, \bar{n} einen mittels Kernresonanz bestimmten statistischen Mittelwert von 5,5 bedeutet
Kaliumcholesterinsulfat

7,6 g
0,4 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt die Lösungsmittelreste mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h.

Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 20,0 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 90°C.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	36,7 g

Bei einer Temperatur von 40°C homogenisiert man diese Mischung mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen 0,2 µm beträgt.

2. Herstellungsstufe

Zu der oben erhaltenen wässrigen Dispersion gibt man 15 g Sesamöl.

Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die Öltröpfchen einen mittleren Durchmesser von ungefähr 1 µm haben.

Schließlich gibt man dazu folgende Substanzen:

Parfüm	0,4 g
vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

Wenn man diese Milch einmal pro Tag bei Personen mit trockener Haut topisch anwendet, erhält man nach 20-tägiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

Beispiel 5:

Milch zur Pflege gereizter Haut:

1. Herstellungsstufe

In einen Edelstahlbecher wiegt man folgende Produkte ein:

Das im Beispiel 4 verwendete nicht-
ionische, amphiphile Lipid
Ammoniumcholesterinsulfat-Monohydrat

3,8 g
0,2 g

Man vermischt die beiden Produkte durch Schmelzen bei 95°C. Dazu gibt man 10 g entsalztes Wasser und homogenisiert die erhaltene Mischung bei 90°C.

Anschließend gibt man folgende Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)
Glycerin
entsalztes Wasser

0,3 g
5,0 g
50,7 g

Man homogenisiert die Mischung bei 40°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen 0,2 µm beträgt.

2. Herstellungsstufe:

Zu der oben erhaltenen wäßrigen Dispersion gibt man 15 g Sesamöl. Man unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis der mittlere Durchmesser der Öltröpfchen ungefähr 1 µm beträgt.

Schließlich gibt man noch folgende Substanzen zu:

Parfüm
vernetztes Polyacrylsäure, vertrieben
von der Fa. Goodrich unter der
Handelsbezeichnung "Carbopol 940"
Triethanolamin
entsalztes Wasser

0,4 g

0,4 g
0,4 g
13,8 g

Wenn man diese Milch zweimal pro Tag bei Personen mit gereizter Haut topisch anwendet, verringert sich die Reizung nach 1- oder 2-wöchiger Anwendung.

Beispiel 6:

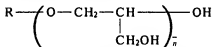
Pflegecreme für Haut mit Akne:

Die Herstellung dieser Creme erfolgt unter dem gelben Licht einer Natriumdampflampe.

1. Herstellungsstufe:

In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 1/1) die folgenden Produkte:

Nicht-ionisches Lipid der Formel:



worin R einen Hexadecylrest bedeutet
und \bar{n} für einen statistischen Mittelwert
von 3 steht

Cholesterin
Natriumcholesterinsulfat
Retinoesäure, vertrieben von der Fa. Roche
unter der Handelsbezeichnung "Tretinoine"

3,8 g
3,8 g
0,4 g
0,025 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt die letzten Lösungsmittelsuren mittels einer Flügelpumpe während 1 h.

Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit einer Mischung von 20 g entsalztem Wasser und 3 g Glycerin in Kontakt und homogenisiert die Mischung bei 80°C. Dazu gibt man dann die folgenden Produkte:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
entsalztes Wasser	38,675 g

- Man homogenisiert die Mischung bei 60°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen ungefähr 0,3 µm beträgt.

2. Herstellungsstufe:

- Man gibt anschließend 15 g Glycerin-tricaproylat zu und unterwirft das Ganze der Einwirkung eines Ultradispersators vom Typ "Virtis" in einer Weise, daß die externe Phase der Öldispersion Öltröpfchen mit einem mittleren Durchmesser von ungefähr 1 µm aufweist.

Dazu gibt man dann die folgenden Produkte:

Parfüm	0,4 g
vernetztes Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

- Wenn man diese Creme bei Personen, deren Haut von Akne befallen ist, zweimal pro Tag topisch anwendet, beobachtet man nach 2-wöchiger Anwendung eine beträchtliche Verbesserung.

Beispiel 7:

- Bläschenpräparat mit Corticoiden:

In einen Edelstahlbecher wiegt man folgende Produkte ein:

Das im Beispiel 4 verwendete nicht-ionische amphiphile Lipid	7,6 g
Natriumcholesterinsulfat	0,4 g
β-Methason-17-valerat (von der Fa. Larks vertrieben)	0,08 g

- Man vermischt die drei Produkte durch Schmelzen bei 90°C. Man gibt 20 g entsalztes Wasser zu und homogenisiert die erhaltene Mischung bei 90°C. Anschließend gibt man die folgenden Produkte zu:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g
Glycerin	5,0 g
entsalztes Wasser	52,02 g

Man homogenisiert die Mischung bei 40°C mit Hilfe eines Ultradispersators vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Kügelchen 0,2 µm beträgt.

- Schließlich gibt man die folgenden Substanzen zu:

Parfüm	0,4 g
vernetztes Polyacrylsäure, vertrieben von der Fa. Goodrich unter der Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g
Triethanolamin	0,4 g
entsalztes Wasser	13,8 g

Wenn man dieses Präparat zweimal pro Tag bei Personen mit einer Dermatoose topisch anwendet, beobachtet man nach einigen Tagen eine beträchtliche Verbesserung.

Beispiel 8:

Wäßrige Dispersion von Lipidbläschen:

- In einem 1-l-Rundkolben löst man in 200 ml eines Lösungsmittelgemisches (Chloroform/Methanol im Verhältnis 1/1) die folgende Produkte:

Das im Beispiel 4 verwendete amphiphile, nicht-ionische Lipid	7,6 g
Natriumcholesterinsulfat	0,4 g
α-Tocopherolacetat (Vitamin E-Acetat), Handelsprodukt der Fa. Roche	0,2 g
α-Tocopherol (Vitamin E), Handelsprodukt	

der Fa. Roche	0,2 g
Ascorbinsäurepalmitat (Antioxidans),	
Handelsprodukt der Fa. Roche	0,4 g

Man verdampft das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und entfernt die letzten Lösungsmittelspuren mit Hilfe einer Flügelpumpe während 1 h. Man bringt die erhaltene Lipidassoziation mit 20 g entsalztem Wasser in Kontakt und homogenisiert die erhaltene Mischung bei 90°C.

Dazu gibt man die folgenden Produkte:

Methyl-p-hydroxybenzoat (Stabilisator)	0,3 g	10
Glycerin	5,0 g	
entsalztes Wasser	51,3 g	

Man homogenisiert die Mischung bei 40°C mit Hilfe eines Ultradispersors vom Typ "Virtis", bis die mittlere Größe der erhaltenen Bläschen 0,2 µm beträgt.

Schließlich gibt man dazu folgende Substanzen:

Vernetzte Polyacrylsäure, vertrieben		
von der Fa. Goodrich unter der		
Handelsbezeichnung "Carbopol 940"	0,4 g	20
Triethanolamint	0,4 g	
entsalztes Wasser	13,8 g	

Wenn man diese Dispersion einmal pro Tag bei Personen, deren Haut bestimmte Alterungserscheinungen aufweisen, topisch anwendet, erhält man 4-wöchiger Anwendung zufriedenstellende Ergebnisse.

51

Int. Cl. 3:

B01J 13/02

16

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 9/00

DEUTSCHES**PATENTAMT****DE 30 16 976 A 1**

Behördenbesitz

11

Offenlegungsschrift 30 16 976

21

Aktenzeichen:

P 30 16 976.7-43

22

Anmeldetag:

2. 5. 80

24

Offenlegungstag:

13. 11. 80

20

Unionspriorität:

22 24 21

2. 5. 79 Japan P 54283-79

54

Bezeichnung:

Liposom mit einem Gehalt an einer aktiven Substanz und Verfahren zu dessen Herstellung

71

Anmelder:

Kureha Kagaku Kogyo K.K., Tokio

74

Vertreter:

Deufel, P., Dipl.-Chem. Dipl.-Wirtsch.-Ing. Dr.rer.nat.;
Schön, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Hertel, W., Dipl.-Phys.; Pat.-Anwälte,
8000 München

72

Erfinder:

Watanabe, Kozyu, Sakado, Saitama (Japan)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 30 16 976 A 1

DR. WOLFGANG MÜLLER-BORÉ
(PATENTANWALT VON 1927 - 1975)
DR. PAUL DEUFEL, DIPL.-CHEM.
DR. ALFRED SCHÖN, DIPL.-CHEM.
WERNER HERTEL, DIPL.-PHYS.

ZUGELASSENE VERREPRÉSENTANT BEIM EUROPÄISCHEN PATENTAMT
REPRESENTATIVES BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE
MANDATAIRES AGRÉÉS PRÈS L'OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

D/R/Hf - K 1473

- 2. Mai 1980

Kureha Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha
Tokyo, Japan

Liposom mit einem Gehalt an einer aktiven Substanz
und Verfahren zu dessen Herstellung

Patentansprüche

1. Liposom mit einer Wandmembran auf Phospholipidbasis, das mindestens eine physiologisch aktive Substanz in Liposombläschen eingeschlossen enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandmembran eine Struktur aufweist, in der Moleküle aus mindestens einer öligen Substanz innerhalb einer bimolekularen Schicht aus Phospholipid in einer Menge von 3 bis 20 Gew.%, bezogen auf Phospholipid, vorliegen.
2. Liposom nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid aus Lecithin besteht.

030046/0850

3. Liposom nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die ölige Substanz oder das Gemisch aus mindestens zwei öligen Substanzen aus Mineralölen, Wachsen und/oder Triglyceriden besteht.
4. Liposom nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandmembran Rohlecithin, das mindestens 3 Gew.% mindestens einer öligen Substanz enthält, aufweist.
5. Zubereitung zur Herstellung von Liposomen nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Phospholipid, mindestens einer öligen Substanz und mindestens einer physiologisch aktiven Substanz.
6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die ölige Substanz oder das Gemisch aus mindestens zwei öligen Substanzen aus Mineralölen, Wachsen und/oder Triglyceriden besteht.
7. Verfahren zur Herstellung von Liposomen mit einer Wandmembran auf Phospholipidbasis, bei dem in bekannter Weise mindestens eine physiologisch aktive Substanz im Liposombläschen eingeschlossen wird, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Phospholipid einsetzt, mit dem Moleküle aus mindestens einer öligen oder Fettsubstanz vermischt oder an das derartige Moleküle gebunden sind, und den Gehalt an ölicher oder Fettsubstanz so steuert, daß in der gebildeten Wandmembran 3 bis 20 Gew.% derselben vorliegen.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen angegebenen Gegenstand, wobei es sich bei den in den Liposomen eingeschlossenen aktiven Substanzen insbesondere um physiologisch aktive Substanzen handelt.

Bei der direkten Applikation einer physiologisch aktiven Substanz, z.B. eines Arzneimittels in einen lebenden Körper treten bisher oftmals verschiedene Probleme auf, z.B. immunologische Probleme durch Bildung des Antikörpers gegen das Arzneimittel innerhalb des behandelten Körpers, ausgeprägte Nebenwirkungen des Arzneimittels, die von einer Aufnahme des Arzneimittels durch andere Gewebe als diejenigen, die das Arzneimittel erreichen soll, herrühren, oder umgekehrt Probleme, die dadurch verursacht werden, daß das Arzneimittel das angestrebte Gewebe nicht zu passieren vermag, und schließlich auch Probleme aufgrund der Unfähigkeit des Arzneimittels, seine Aktivität beizubehalten, da es durch Enzyme innerhalb des lebenden Körpers abgebaut, inaktiviert und anderweitig beeinträchtigt wird.

Es ist jedoch ersichtlich, daß die aufgezeigten Probleme lösbar sind durch Verabreichung der physiologisch aktiven Substanz, z.B. eines Arzneimittels, auf einem Träger, der befähigt ist, die aktive Substanz direkt in das angestrebte Gewebe innerhalb des lebenden Körpers zu überführen und die aktive Substanz dabei schützt.

Unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunkts wird in der japanischen Patentveröffentlichung 118826/74 (DE-OS 22 49 552) ein Liposom vorgeschlagen, das ein Bläschen, also einen Innenhohlraum, mit einer geschlossenen lamellaren Struktur (Micelle)

aufweist, die aus mindestens einer bimolekularen Schicht besteht, welche aus einer Verbindung der allgemeinen Formel X-Y gebildet ist, worin bedeuten X eine polare und hydrophile Gruppe, z.B. Phosphat, Carboxyl, Amino, Hydroxyl oder Cholin, und Y eine nicht-polare und hydrophobe Gruppe, z.B. Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, wobei es sich z.B. um ein gereinigtes Phospholipid wie Lecithin, Phosphatidyläthanolamin, Phosphatidylserin und dergleichen handelt, als Material zur Bildung der Membran der angegebenen Schicht, und wobei eine physiologische aktive Substanz, gelöst in einer wässrigen Lösung, innerhalb des Bläschens des Liposoms vorliegt. Da die das Liposom bildende Wandmembran die aktive Substanz in der wässrigen Lösung innerhalb des Bläschens selbst unter harten Bedingungen, z.B. solchen, wie sie im Gastrointestinaltrakt herrschen, schützt, wird die Aktivität der aktiven Substanz nicht nachteilig beeinflusst, selbst wenn das Liposom oral verabreicht wird. Da sich außerdem die Permeabilität des Liposoms für ein Gewebe des lebenden Körpers je nach dessen Partikelgröße (Durchmesser) ändert, besteht die Möglichkeit, die Permeabilität des Liposoms in das Gewebe durch Steuerung des Durchmessers des Liposoms zu erhöhen.

Das angegebene Liposom fand daher Beachtung als mögliches Mittel zur selektiven Zuführung einer in dem Liposom enthaltenen physiologisch aktiven Substanz in ein bestimmtes Gewebe eines lebenden Körpers.

Die das angegebene Liposom bildende Wandmembran, die aus reinem Phospholipid besteht, hat jedoch den Nachteil, daß sie nicht geschmeidig genug ist und eine unzureichende mechanische Festigkeit besitzt. Hinzu kommt, daß die in dem Bläschen enthaltene physiologisch aktive Substanz mit zu hoher Ausflußgeschwindigkeit nach außen angegeben wird, so daß sich

das Liposom auch nicht als völlig zufriedenstellend erweist in Bezug auf die geforderte Eigenschaft, die physiologisch aktive Substanz in den lebenden Körper langsam freizusetzen, wobei es sich um die sogenannte Freisetzungverzögerungseigenschaft handelt. Ein besonderer Nachteil des angegebenen Liposoms ist auch der, daß die Ausflußgeschwindigkeit der aktiven Substanz stark erhöht wird bei einer Temperatur oberhalb der Übergangstemperatur der Wandmembran, welche das Liposom bildet.

Zur Verbesserung der Festigkeit der Wandmembran des angegebenen Liposoms ist ein Verfahren bekannt, bei dem ein Steroidlipid, z.B. Cholesterin, mit dem Phospholipid vermischt wird, um das zur Bildung der Membranschicht des Liposoms dienende Material herzustellen. Obwohl die Festigkeit der das Liposom bildenden Wandmembran dadurch etwas verbessert wird, erfolgt kaum eine Verbesserung der sogenannten Freisetzungverzögerungseigenschaft.

Ein gründliches Studium der bekannten Verfahren zur Bildung eines Liposoms mit einer festen Wandmembran und einer vorteilhaften Freisetzungverzögerungseigenschaft der physiologisch aktiven Substanz in den lebenden Körper führte zu der Erkenntnis, daß die Wandmembran eines Liposoms, welches mit Hilfe eines Phospholipids, das Moleküle einer öligen Substanz enthält, z.B. mit Hilfe von "Rohlecithin", gebildet ist, eine höhere Geschmeidigkeit und Biegsamkeit aufweist und weitaus vorteilhafter ist in Bezug auf Freisetzungverzögerungseigenschaft der physiologisch aktiven Substanz in den lebenden Körper im Vergleich mit einer Wandmembran eines üblichen bekannten Liposoms, das unter Verwendung von gereinigtem Phospholipid gebildet ist. Überraschenderweise besitzt somit ein erfindungsgemäß hergestelltes Liposom, das unter Verwendung eines Phospholipids gebildet ist, welches Moleküle einer öligen Substanz enthält, alle wünschenswerten speziellen Eigenschaften.

Erfindungsgemäß wird somit ein eine physiologisch aktive Substanz enthaltendes Liposom geschaffen, dessen Wandmembran fest genug ist und das darüberhinaus eine besonders vorteilhafte Eigenschaft in Bezug auf langsames Freisetzen der aktiven Substanz in den lebenden Körper besitzt.

Die Erfindung wird durch die beigelegte Zeichnung näher veranschaulicht, in der darstellen:

- Figur 1 eine schematische Wiedergabe des erfindungsgemäßen Liposoms,
- Figur 2 die Abhängigkeit zwischen der Menge an Molekülen von öli ger Substanz, die in dem Membranmaterial enthalten ist, das zur Bildung des erfindungsgemäßen Liposoms dient, welches im Liposombläschen Glukose in wässriger Lösung enthält, und dem Prozentgehalt an innerhalb des Bläschens enthaltender Glukose zur Gesamtmenge an Glukose, welche zur Bildung des mit Glukose beladenen Liposoms verwendet wurde (kurz Einschlußrate genannt).
- Figur 3 einen Vergleich der Permeabilität der Glukose aus dem erfindungsgemäßen Liposom und einem gemäß Vergleichsbeispiel hergestellten Liposom,
- Figur 4 einen Vergleich der Dauer der hypoglykämischen Wirkung von Insulin im lebenden Körper, das mit Hilfe eines erfindungsgemäßen Liposoms, welches Insulin eingeschlossen enthält, bzw. mit Hilfe eines Liposoms gemäß Vergleichsbeispiel, welches ebenfalls Insulin eingeschlossen enthält, appliziert wurde,
- Figuren 5 bis 8 die graphische Auswertung von Ergebnissen, welche die langsame Freisetzung (Freisetzungverzögerungseigenschaft) einer in erfindungsgemäßen Liposomen eingeschlossenen aktiven Substanz zeigen, wobei wiedergegeben ist,

- in Figur 5 die Änderung der Menge an Radioisotop im Blut mit der Zeit ab subcutaner Injektion eines Liposoms, das unter Verwendung dieser Substanz, die jedoch radioaktiv markiert wurde, als aktive Substanz gewonnen ist,
- in Figur 6 die Änderung der Menge an Radioisotop im Urin mit der Zeit ab subcutaner Injektion wie in Figur 5,
- in Figur 7 die im Verlaufe der Zeit erfolgende Änderung der Restmenge an Radioisotop an der Stelle, wo die freie radioaktiv markierte aktive Substanz direkt subcutan injiziert wurde, und
- in Figur 8 die im Verlaufe der Zeit erfolgende Änderung der Restmenge an Radioisotop an der Stelle, wo das Liposom, welches im Liposombläschen die radioaktiv markierte aktive Substanz eingeschlossen enthält, subcutan injiziert wurde.

Das erfindungswesentliche Merkmal ist darin zu sehen, daß bei der Bildung eines Liposoms, das eine aktive Substanz im Liposombläschen eingeschlossen enthält, die von einer micellaren Membranschicht umgeben ist, als Material zur Bildung der aus einer micellaren Membranschicht bestehenden Wandmembran des Liposoms ein Phospholipid verwendet wird, in dem Moleküle aus einer Fettsubstanz oder öligen Substanz vorliegen. Für das eine aktive Substanz enthaltende und unter Verwendung des angegebenen Materials erfindungsgemäß hergestellte Liposom ist dessen in emulgiertem Zustand vorliegender Komplex vom W/O/W-Typ charakteristisch (vergleiche Figur 1) und dessen ausgezeichnete Freisetzungverzögerungseigenschaft, aufgrund deren die im Liposombläschen eingeschlossene aktive Substanz langsam nach außen abgegeben wird beim Einbringen des Liposoms in einen lebenden Körper.

In Figur 1 bedeutet X eine hydrophile Gruppe, Y eine hydrophobe Gruppe, P ein Bläschen oder ein Innenhohlraum mit einem Gehalt

an einer wässrigen Lösung, A Moleküle von Fettsubstanz und Q eine außerhalb des Liposoms befindliche wässrige Lösung.

Das zur Herstellung des erfindungsgemäßen Lipsoms verwendete Material enthält ein Phospholipid, mit dem Moleküle von Fettsubstanz vermischt oder an das derartige Moleküle gebunden sind. Der Typ des erfindungsgemäß verwendeten Phospholipids ist nicht sonderlich beschränkt, wenn es sich um ein solches handelt, das als Material zur Bildung einer Membranschicht von üblichen bekannten Liposomen eingesetzt wurde, und geeignete Verbindungen sind z.B. Lecithin, Phosphatidyläthanolamin, Lysolecithin, Lysophosphatidyläthanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidyl-Inosit, Sphingomyelin und Cardiolipin für sich allein oder im Gemisch miteinander, wobei gegebenenfalls auch eine Sterinverbindung wie Cholesterin enthalten sein kann.

Bei der im erfindungsgemäß verwendbaren Phospholipid vorliegenden Fettsubstanz handelt es sich um Triglycerid, Wachs oder Mineralöl oder um Gemische derselben, z.B. um pflanzliches Öl wie Sojabohnenöl, Baumwollsaamenöl und Sesamöl oder auch um Mineralöle, die aus Kohle oder Erdöl gewonnen sind.

Als besonders vorteilhaft erweist sich die Verwendung von rohem Lecithin für sich allein oder die Verwendung eines Gemisches aus rohem Lecithin und einer anderen öligen Substanz des angegebenen Typs.

Mit "Rohlecithin" wird hier und im folgenden eine Fraktion bezeichnet, die mit Chloroform oder einem Gemisch aus Chloroform und Methanol im Verhältnis von 100:1 bis 3:2 eluiert wird, wenn eine an Phospholipid reiche Komponente einer Sub-

stanz wie Eigelb oder Sojabohnenöl durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Aluminiumoxid als Säulenfüllungsmaterial fraktioniert wird, wobei die erhaltene Fraktion aus 97 bis 80 Gew.% reinem Lecithin und 3 bis 20 Gew.% öligler Substanz, z.B. Triglycerid oder Carotinoid besteht.

Wird zur Herstellung des erfindungsgemäßen Liposoms das angegebene Rohlecithin als Material für die Membranschicht verwendet, so wird der Gehalt an öligler Substanz im Rohlecithin so gesteuert, daß er in der gebildeten Wandmembran 3 bis 20 Gew.%, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.% trägt. Dabei muß dafür gesorgt werden, daß der Gehalt an Fettsubstanz in der gebildeten Wandmembran 20 Gew.% nicht übersteigt, da andernfalls die Wandmembran verschlechtert und eine verminderte Ausbeute an Liposom erzielt wird. Ist andererseits der Gehalt an Fettsubstanz geringer als 3 Gew.%, so kann die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe nicht gelöst werden.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Liposoms können dem zur Bildung der Membranschicht dienenden Material als dritte Komponente Sterine beigemischt werden, z.B. Cholesterin und Ergosterin, sowie eine Substanz, die zur Änderung des elektrisch geladenen Zustands auf der Oberfläche des Liposoms befähigt ist, z.B. Phosphatidsäure, Dicetylphosphat oder Gangliosid von Rinderhirn zur Erzielung einer negativen Ladung, oder Stearylamin zur Erzielung einer positiven Ladung. Die Menge an zuzusetzender dritter Komponente ist je nach Eigenschaft des verwendeten Phospholipids leicht bestimmbar und als geeignet erweisen sich in der Regel 0 bis 10 Gew.%, bezogen auf das für die Bildung der Membranschicht verwendete Material.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Liposoms unter Verwendung eines Gemisches aus Phospholipid und öligler Substanz als Material

zur Bildung der Membranschicht sind übliche bekannte Methoden zur Liposomherstellung geeignet. So ist z.B. ein Verfahren verwendbar, bei dem aus dem angegebenen Material ein dünner Film gebildet wird und nach dem Inkontaktbringen der auf diese Weise erzeugten Membran mit einer kontinuierlichen Phase, welche eine aktive Substanz zur Bildung einer Dispersion durch Rühren enthält, das dispergierte System einer Ultraschallbehandlung unterworfen wird; oder ein Verfahren, bei dem nach dem Vermischen einer Lösung des angegebenen, zur Bildung der Membranschicht dienenden Materials in einem Lösungsmittel, das in Wasser unlöslich ist, mit einer wässrigen Lösung, welche die angegebene (wasserlösliche) aktive Substanz enthält, das erhaltene Gemisch einer Ultraschallbehandlung unterworfen wird zur Bildung einer Liposom-Vorläuferverbindung, worauf die die Vorläuferverbindung enthaltende Lösung einer Ultrazentrifugenbehandlung bei gleichzeitiger Anwesenheit eines wässrigen Mediums unterworfen wird; oder ein Verfahren, bei dem nach dem Überziehen der Oberfläche von Glaskörperchen und dergleichen mit dem angegebenen, zur Bildung der Membranschicht dienenden Material die überzogenen Körperchen mit einer die aktive Substanz enthaltenden wässrigen Lösung vermischt werden zum Eindispersieren der überzogenen Körperchen in die Lösung.

Die Menge an zur Herstellung des Liposoms für die Bildung der Membranschicht verwendetem Material beträgt 1 bis 500 mg/ml der Flüssigkeit, in welcher das Liposom suspendiert ist.

Nach den angegebenen Verfahren wird die Membranschicht des erhaltenen Liposoms aufgrund einer Wechselwirkung zwischen der hydrophoben Gruppe des Phospholipids, welches im Material für die Membranschicht, die das Liposom bildet, vorliegt, und den Molekülen der öligen Substanz, die in dem Material für die Membranschicht ebenfalls vorliegen, gebildet. Der

morphologische Zustand des erfindungsgemäßen Liposoms unterscheidet sich somit ganz wesentlich vom Zustand eines üblichen bekannten Liposoms, das eine Micelle aus gereinigtem Phospholipid aufweist.

Ferner verdient hervorgehoben zu werden, daß die ölige Substanz, die einen Bestandteil der Wandmembran des erfindungsgemäßen Liposoms bei dessen Herstellung aus dem zur Bildung der Membranschicht dienenden Material darstellt, eine Verbesserung der Liposom-Ausbeute und nach der Bildung des Liposoms eine leichte Abtrennung desselben bedingt sowie zu zahlreichen weiteren Vorteilen führt, z.B. zu einer Gleichförmigkeit der Partikelgröße der Liposomen und zu einer Verbesserung von deren Biegsamkeit und Schmiegsamkeit, zu einer Festigkeit der Wandmembran des Liposoms und zu einer langsamen Freisetzung der im Liposombläschen eingeschlossenen aktiven Substanz bei der Applizierung in einen lebenden Körper.

Bei der aktiven Substanz, insbesondere der physiologisch aktiven Substanz, die zur Herstellung des erfindungsgemäßen Liposoms Verwendung findet, handelt es sich z.B. um ein Arzneimittel, dessen nachteilige Nebenwirkungen vermindert und/oder dessen Wirkungsdauer im lebenden Organismus verbessert ist. Typische erfindungsgemäß verwendbare aktive Substanzen sind z.B. Peptidhormone wie Insulin, Oxytocin, Vasopressin, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon (LH-RH), Carcitonin, Somatostatin, Steroidhormone wie Progesteron, Follikelhormon, Adrenocortinhormon und andere Hormone, wie Prostaglandin, Adenosin-3',5'-cyclisch-monophosphat, Antitumormittel wie Chlorambutyl, Streptozocin, Methothorexat, 5-Fluorouracil, Sitosin-arabinosit, Mitomycin C, Breomycin, Polysaccharidderivate, Antibiotika wie Penicillin, Cepharospolin, Streptomycin, enzymatische Zubereitungen wie Aminoglukosidase, Invertase und dergleichen.

Das erfindungsgemäße Liposom umfaßt Partikel von 0,01 bis 10 Mikron durchschnittlichem Durchmesser mit engem Verteilungsbereich des Partikeldurchmessers, wobei Partikel mit 0,5 bis 5 Mikron durchschnittlichem Durchmesser leicht unter Erzielung eines gleichförmigen Durchmessers erhalten werden können. Die erfindungsgemäßen Liposompartikel zeichnen sich durch eine ausgezeichnete Biegsamkeit und Geschmeidigkeit aus und sie können durch eine Zentrifugenbehandlung bei niedriger Geschwindigkeit von etwa 2000 bis etwa 4000 r.p.m. konzentriert werden. Außerdem erfolgt eine erneute Dispergierung nach der Konzentration durch einfaches kurzzeitiges Schütteln, ohne daß eine Ultraschallbehandlung erforderlich ist, um den ursprünglichen Zustand wieder herzustellen.

Das erfindungsgemäße Liposom zeichnet sich aufgrund der angegebenen speziellen Eigenschaften ferner dadurch aus, daß es die in seinem Liposombläschen eingeschlossene aktive Substanz, im Gegensatz zum bekannten Liposom vom Typ einer aus reinem Phospholipid bestehenden Micelle, in aktivem Zustand zu erhalten vermag, wobei als weiterer Vorteil seine Fähigkeit hinzukommt, die in ihm eingeschlossene aktive Substanz langsam freizusetzen. Das erfindungsgemäße Liposom ist daher besonders als Schutzsubstanz für ein instabiles Arzneimittel im lebenden Körper geeignet, und gleichermaßen für ein Arzneimittel, das bei einer unvermeidbar langdauernden Verabreichung oder hohen Dosierung Nebenwirkungen hervorruft. Aus den angegebenen Gründen ist es möglich, das erfindungsgemäße Liposom als Medizin zu verwenden.

Wird z.B. das erfindungsgemäße Liposom als Insulininjektion angewandt, so bewirkt eine intramuskuläre Verabreichung des erfindungsgemäßen Liposoms einmal während zwei bis sieben Tagen bei einer Dosierung von 0,2 bis 20 mg, berechnet als Insulin,

an einen Erwachsenen den gleichen Effekt wie die direkte intramuskuläre Verabreichung von freiem Insulin dreimal täglich in einer Einzeldosis von etwa 0,03 bis 4,0 mg (ein Drittel von 0,1 bis 4,0 mg).

Wird das erfindungsgemäße Liposom als Medizin eingesetzt, so ist dessen Verabreichung in verschiedener Weise möglich, z.B. percutan, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intravenös, intrarectal und topisch, wobei die subcutane oder topische Verabreichung bevorzugt wird. Die Menge an verabreichtem Produkt hängt natürlich vom Verfahren und der Art der Verabreichung, dem Typ der aktiven Substanz und der Dauer der Behandlung ab, doch ist diese Menge in der Regel 0,1 bis 1 mal so groß wie die Menge an aktiver Substanz, die pro Tag direkt verabreicht wird, wobei ferner der Intervall zwischen den einzelnen Tagen verlängert werden kann.

Das erfindungsgemäße Liposom kann auch als Injektion verabreicht werden nach Dispersion des Liposoms in einer wässrigen physiologischen Kochsalzlösung. Insbesondere dann, wenn das erfindungsgemäße Liposom eine peptidische physiologisch aktive Substanz, z.B. ein Peptidhormon, enthält, wird eine besonders vorteilhafte Wirkung bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion erhalten. Da peptidische physiologisch aktive Substanzen im lebenden Körper in der Regel rasch abgebaut werden, erweist sich eine häufige Verabreichung (Injektion) zur Aufrechterhaltung der Wirkung der Substanz als erforderlich, was nicht nur zu einer schwereren Belastung des Patienten, sondern auch zu starken Konzentrationsschwankungen der aktiven Substanz im Blut führt. Aufgrund dieser Gegebenheiten wird die Wirkung der Verabreichung der aktiven Substanz vermindert und Nebenwirkungen der aktiven Substanz sind die Folge.

Es ist daher von Vorteil, daß, wie in den unten aufgeführten Beispielen gezeigt wird, das erfindungsgemäße Liposom eine hervorragend langsame Freisetzung der in ihm eingeschlossenen aktiven Substanz bewirkt bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion, so daß die Zahl der Verabreichungen wesentlich vermindert werden kann unter Aufrechterhaltung einer gleichförmigen Konzentration der peptidischen physiologisch aktiven Substanz im Blut, was zur Folge hat, daß die Wirkung der aktiven Substanz voll zur Geltung kommt und deren Nebenwirkungen unterdrückt werden.

Tests zur Bestimmung der aktiven Toxizität des zur Herstellung des erfindungsgemäßen Liposoms verwendeten Materials unter Verwendung von Ratten bei subcutaner und intravenöser Injektion zeigten solange keine toxischen Befunde an den behandelten Ratten, bis die angewandte Dosierung 1000 mg/kg des betreffenden Materials erreicht hatte, woraus sich ergibt, daß das erfindungsgemäße Liposom als Medizin vom Standpunkt der Wandmembran des Liposoms sicher anzuwenden ist.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Eine Lösung mit einem Gehalt an 100 mg handelsüblichem rohem Eigelb-Lecithin (Handelsprodukt der Merck Company), 11,6 mg Cholesterin und 2,7 mg Stearylamin in 10 ml Chloroform wurde in einen 25 ml-Rundkolben eingebracht, der sich auf einem Rotationsverdampfer befand, und durch Abdestillieren der Chloroformlösung unter Rotation des Verdampfers bei einer Temperatur von 38°C unter vermindertem Druck wurde auf der Innenwand des Kolbens ein Film gebildet. Danach wurde 1 ml einer 1 Gew.-%igen wässrigen Lösung von Adenosin-3',5'-cyclisch-monophosphat (im folgenden als C-AMP abgekürzt) in den Kolben

eingbracht und durch Schütteln des Kolbens während 30 min löste sich der Film von der Innenwand des Kolbens ab und der Film wurde in der Lösung dispergiert. Durch Behandlung der Dispersion mit einer Ultraschall-Behandlungsapparatur (Handelsprodukt der Nippon Seiki Company, Modell NS 200-2) während 20 min wurde eine Suspension-Dispersion von Partikeln mit 1 bis 2 ^{µm} Mikron durchschnittlichem Partikeldurchmesser erhalten. Als nächste Verfahrensstufe wurde eine wässrige physiologische Kochsalzlösung, die das 6-fache Volumen der angegebenen Suspension-Dispersion hatte, zu dieser Suspension-Dispersion zugegeben und das Gemisch wurde dreimal einer Zentrifugentrennung bei 3000 r.p.m. jeweils 10 min lang unterworfen, um das gebildete Liposom 1 - 1 vollständig abzutrennen von der restlichen Lösung von C-AMP, die vom Liposom nicht aufgenommen worden war.

Zu Vergleichszwecken wurden vier Arten von Liposomen hergestellt unter Verwendung der in der unten angegebenen Tabelle 1 aufgeführten Materialien als Vergleichsbeispiele 1 - 2, 1 - 3, 1 - 4 und 1 - 5 nach der gleichen Verfahrensweise wie gemäß 1 - 1.

Die Einschlußrate an C-AMP, d.h. die in Gewichtsprozent angegebene Menge an C-AMP, die im Liposombläschen vorliegt, zur angewandten Menge an C-AMP, sowie das Ausmaß der Freisetzung von C-AMP aus dem Liposom, nachdem dieses 24 h lang bei einer Temperatur von 37°C gehalten wurde, d.h. der restliche Prozentgehalt an Liposom, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wie die Ergebnisse der Tabelle 1 zeigen, wird bei Verwendung von Rohlecithin als Material für die Membranschicht ein erfindungsgemäßes Liposom mit verbesserter Einschlußrate und verbesserter Restmenge im Liposombläschen im Vergleich

zu den entsprechenden Werten von Liposomen, die unter Verwendung üblichen bekannten Materials für die Membranschicht gewonnen sind, erhalten.

Tabelle 1: Einschlußrate und restlicher Prozentgehalt

Produkt	Bezeichnung	Zusammensetzung des Materials für die Membran	Einschlußrate (%)	restlicher Prozentgehalt an C-AMP im Liposombläschen
erfindungs-gemäß	1 - 1	Rohlecithin 100 Cholesterin 11.6 Stearylamin 2.7	28	99.2
	1 - 2	(+) gereinigtes Lecithin 100 Cholesterin 11.6 Stearylamin 2.7	1.0	89.0
	1 - 3	gereinigtes Lecithin 100 Stearylamin 2.7	3.4	88.9
gemäß Vergleichs-beispielen	1 - 4	gereinigtes Lecithin 100 Cholesterin 11.6	0.6	84.2
	1 - 5	gereinigtes Lecithin 100	1.6	84.3

(+) Handelsprodukt

Die Zusammensetzung des handelsüblichen Rohlecithins (Handelsprodukt der Merck Co.) und des handelsüblichen gereinigten Lecithins (Handelsprodukt der Sigma Co.) war wie folgt (Angaben in Gewichtsprozent):

Produkt	Phospholipid	Cholesterin	Ölsubstanz
Rohlecithin	93,8	1,1	5,1
gereinigtes Lecithin	99,5	0,3	0,2

Beispiel 2

Es wurden Liposomen hergestellt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren, jedoch mit der Ausnahme, daß anstelle der wässrigen C-AMP-Lösung 1 ml einer 20 Gew.-%igen wässrigen Glukoselösung sowie die in der folgenden Tabelle 2 aufgeführten Materialien für die Membranschicht verwendet wurden.

Die Beziehung zwischen der Menge an Baumwollsaamenöl als Komponente der zur Bildung der Membranschicht dienenden Materialien und der Ansammlungs- oder Einschlußrate an Glukose in den Liposomen ist in Figur 2 graphisch dargestellt.

Der in Prozent ausgedrückte Restgehalt an Glukose im Liposom, bezogen auf den Anfangsgehalt der Glukose im Liposom, nachdem dieses 24 h lang bei einer Temperatur von 37°C gehalten wurde, ist in Figur 3 graphisch dargestellt, wobei diese Bestimmungen des Glukosegehalts an den Liposomproben 2 - 7, 2 - 8 und 2 - 9 durchgeführt wurden.

Aus diesen Figuren ist die Überlegenheit des erfindungsgemäßen Liposoms über übliche bekannte Liposome klar ersichtlich.

Tabelle 2
Zusammensetzung der Materialien für die
Membranschichten

Produkt	Bezeichnung	Membranmaterial	
		Grundmaterial (mg)	Baumwollsäureöl (mg)
erfindungsgemäß	2 - 1	Rohlecithin (+) 100	0
	2 - 2	"	5
	2 - 3	"	10
	2 - 4	"	15
	2 - 5	"	20
gemäß Vergleichsbeispiel	2 - 6	"	40
	2 - 7	gereinigtes Lecithin (+) 100	0
erfindungsgemäß	2 - 8	"	5
	2 - 9	"	10
	2 - 10	"	15
	2 - 11	"	20
gemäß Vergleichsbeispiel	2 - 12	"	40

(+) Handelsprodukt

Beispiel 3

Unter Verwendung der in der unten angegebenen Tabelle 3 aufgeführten Materialien für die Membranschicht wurden unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens Filme auf der Innenwand eines Rundkolbens gebildet. Nach Zugabe von 1 ml einer wässrigen Zitronensäure-Pufferlösung, die pro 10 ml Lösung (pH 2,3) 10 mg Insulin enthielt, zu dem Kolben wurde eine Suspension-Dispersion von Liposom-Partikeln mit 1 bis 2 ^{µm} Mikron Durchmesser nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt. Nachdem die Suspension-Dispersion bei Raumtemperatur 24 h lang stehen gelassen wurde, wurde sie mit 6 ml einer wässrigen physiologischen Kochsalzlösung und dem doppelten Volumen eines 6:1 Gemisches aus einer physiologischen Kochsalzlösung und einer wässrigen Zitronensäure-Pufferlösung versetzt und einer Zentrifugenbehandlung zur Liposomengewinnung unterworfen.

Tabelle 3

Produkt	Bezeichnung	Zusammensetzung des Materials für die Membranschicht			
gemäß Vergleichs- beispiel	3 - 1	handelsüblich, ge- reinigtes Lecithin	Cholesterin 11,6 mg	Stearylamin 2,7 mg	Baumwollsaamenöl 0 mg
erfindungsgemäß	3 - 2	wie oben	wie oben	wie oben	Baumwollsaamenöl 6 mg
"	3 - 3	wie oben	wie oben	wie oben	Baumwollsaamenöl 12 mg
"	3 - 4	handelsübl. rotes Lecithin	wie oben	wie oben	Baumwollsaamenöl 0 mg

Nach Zugabe einer wässrigen Zitronensäure-Pufferlösung zu dem auf diese Weise hergestellten Liposom unter Einstellung der Insulinkonzentration des Gemisches auf 40 IU/ml (IU = internationale Standardeinheit) wurde mit dem Gemisch der folgende Versuch durchgeführt.

Zur Bestimmung der Wirkungsdauer von Insulin-Liposom im lebenden Körper wurden vier Gruppen von weiblichen SD-Ratten, in denen durch Verabreichung von Streptozocin künstlich Diabetes hervorgerufen worden war, subcutan mit dem wie angegeben hergestellten Liposom injiziert und deren Blutzucker wurde vor und nach der Injektion des Liposoms bestimmt. Figur 4 zeigt den Verlauf der Blutzuckerwerte mit der Zeit, wobei auf der Ordinate der Prozentgehalt der Glukosekonzentration im Blut nach der Injektion zur Konzentration der im Blut befindlichen Glukose vor der Injektion, und auf der Abszisse die Tage nach der Injektion aufgetragen sind.

Wie aus Figur 4 ersichtlich, ist die Wirkung des Insulins im Körper der Ratte (in anderen Worten, der Befund, daß verminderte Glukosewerte über einen langen Zeitraum aufrechterhalten wurden) aufgrund der Verabreichung des erfindungsge-mäßen Liposoms, zu dessen Herstellung Rohlecithin, das von Haus aus ölige Substanz enthält, diene, weit überlegen dem entsprechenden Wert, der aus der Verabreichung von üblichem bekanntem Liposom resultiert, zu dessen Herstellung gereinigtes Lecithin, das die ölige Substanz nicht enthält, verwendet wurde.

Beispiel 4

Dieses Beispiel zeigt den Übergang der im Liposombläschen eingeschlossenen aktiven Substanz nach der Verabreichung in den lebenden Körper. Es wurden die folgenden Versuche

durchgeführt unter Verwendung eines Liposoms, das Tritium-markiertes luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon (LH-RH) als aktive Substanz enthielt. Das Liposom wurde wie folgt hergestellt.

Herstellung des Liposoms

Nach dem gleichen Verfahren, wie es in Absatz 1 des Beispiels 1 beschrieben ist, wurde ein aus rohem Eigelb-Lecithin, Cholesterin und Stearylamin bestehender Film auf der Innenwand eines Rundkolbens hergestellt. In den Kolben wurde 1 ml einer wässrigen physiologischen Kochsalzlösung, welche Tritium-markiertes LH-RH (im folgenden und in den Figuren 5 bis 8 als $^3\text{H-LH-RH}$ abgekürzt) ($250 \mu\text{Ci}/7,3 \mu\text{g}$, hergestellt von der New England Nuclear Company) mit einer Rate von $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ eingebracht und nach dem Ablösen und Dispergieren des Films von der Innenwand des Kolbens durch 30 min langes Schütteln des Kolbens wurde die auf diese Weise gebildete Dispersion in einer Ultraschallbehandlungsgaratur (vergleiche Beispiel 1) 15 min lang behandelt zur Herstellung einer Suspension-Dispersion von Partikeln mit 1 bis $2 \mu^m$ durchschnittlichem Teilchendurchmesser. Das 6-fache Volumen einer wässrigen physiologischen Kochsalzlösung, bezogen auf die Suspension-Dispersion, wurde zur Suspension-Dispersion zugegeben und durch zweimalige Trennbehandlung des Gemisches in einer Zentrifuge bei 3000 r.p.m. jeweils 10 min lang wurde das auf diese Weise hergestellte Liposom vollständig von der Lösung von $^3\text{H-LH-RH}$, die in das Liposomenbläschen nicht aufgenommen worden war, abgetrennt.

Die Rate an gesammeltem $^3\text{H-LH-RH}$ betrug 10 Gew.%. Nach Einstellen der Konzentration des $^3\text{H-LH-RH}$ auf $3,42 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ durch Zugabe einer wässrigen physiologischen Kochsalzlösung, wurde die erhaltene Lösung zur Durchführung der folgenden Versuche verwendet.

Versuch 1

Das gewonnene Liposom bzw. das freie, im Liposom nicht eingeschlossene ^3H -LH-RH wurde jeweils subcutan einer männlichen ICR-Maus mit 30 bis 32 g Körpergewicht, wobei jede Gruppe von Versuchstieren aus 3 Mäusen bestand, in einer Dosierungsrate von $0,34 \mu\text{Ci/Versuchstier}$ injiziert und der Gehalt an ^3H -LH-RH (ausgedrückt als Menge des Radioisotops RI) im Blut jedes Versuchstiers wurde von Zeit zu Zeit bestimmt durch Entnahme von jeweils 0,25 ml Blutprobe von jedem Tier in einem vorbestimmten Zeitintervall, wobei nach der Behandlung der Probe mit einem Probe-Oxidationsmittel (hergestellt von der Packard Company) die Radioaktivität mit Hilfe eines flüssigen Scintillationszählers festgestellt wurde.

Die Ergebnisse der Bestimmungen sind in Figur 5 aufgeführt, wobei der Gehalt an ^3H -LH-RH in der Blutprobe nach 15 min ab Verabreichung als 100 angesetzt wurde.

Wie aus Figur 5 ersichtlich, wird das im Bläschen des erfindungsgemäßen Liposoms eingeschlossene Hormon langsam im lebenden Körper freigesetzt.

Versuch 2

Das angegebene Liposom bzw. das freie ^3H -LH-RH wurden jeder männlichen SD-Ratte einer jeweils aus 3 Tieren bestehenden Gruppe subcutan injiziert und die Menge an im Urin und den Faeces ausgeschiedenem Radioisotop wurde von Zeit zu Zeit bestimmt. Die Verabreichungsdosis betrug $0,68 \mu\text{Ci/Versuchstier}$ und die ausgeschiedene Menge an Radioisotop wurde durch Scintillationszählung der Probe nach dem Verdünnen der Urinprobe mit destilliertem Wasser auf 100 ml bzw. nach dem Trocknen der Faeces und deren Oxidation bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Figur 6 gezeigt, wobei die verabreichte Menge als 100 gesetzt und die ausgeschiedene Menge gegen die Zeit aufgetragen wurden. In den Faeces wurde kein Radioisotop festgestellt.

Aus Figur 6 ist ersichtlich, daß das im erfindungsgemäßen Liposom eingeschlossene Hormon aus dem Liposom langsam in den lebenden Körper freigesetzt wird.

Versuch 3

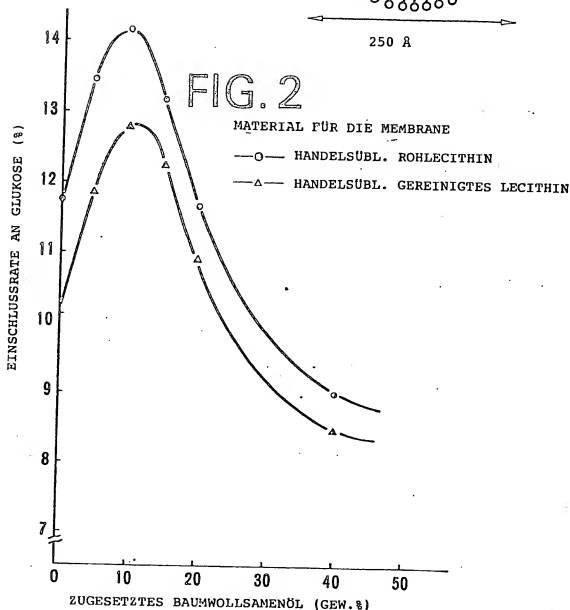
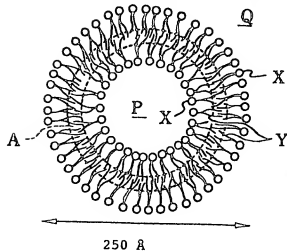
Das gleiche Liposom wie in den Versuchen 1 und 2 bzw. freies ³H-LH-RH wurde subcutan jeder männlichen ICR-Maus mit einem Körpergewicht von 30 bis 32 g jeder aus zwei Mäusen bestehenden Versuchstiergruppe injiziert und die Restmenge an Radioisotop an der Injektionsstelle wurde zu bestimmten Zeiten nach der Verabreichung von 0,165 µCi bestimmt. Die Bestimmung der Restmenge an Radioisotop erfolgte in der Weise, daß der Injektionsbereich herausgenommen und in SOLUENE (Produkt der Packard Company) gelöst wurde, worauf eine Scintillationszählung durchgeführt wurde.

Die folgenden Ergebnisse wurden erhalten: Wie in Figur 7 gezeigt, nimmt nach der Injektion von freiem ³H-LH-RH die Restmenge an Radioisotop RI bemerkenswert schnell innerhalb kurzer Zeit nach der Injektion ab, wohingegen, wie aus Figur 8 ersichtlich, eine extrem langsame Verminderung erfolgt, wenn das Hormon in solcher Weise verabreicht wird, daß es im Bläschen des Liposoms eingeschlossen ist.

Die Ergebnisse der Versuche 1 bis 3 lassen somit die langsame Freisetzung der im Bläschen des erfindungsgemäßen Liposoms eingeschlossenen aktiven Substanz klar erkennen.

26.
Leerseite

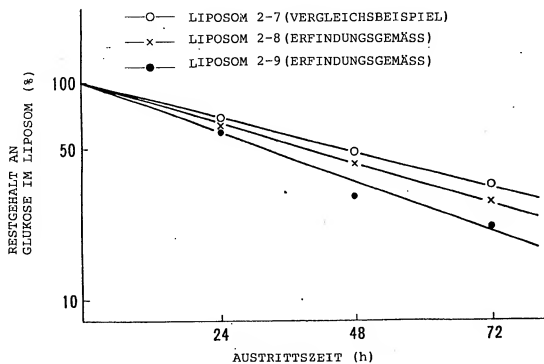
FIG. 1



26. 27.

3016976

FIG. 3 PERMEABILITÄT VON GLUKOSE

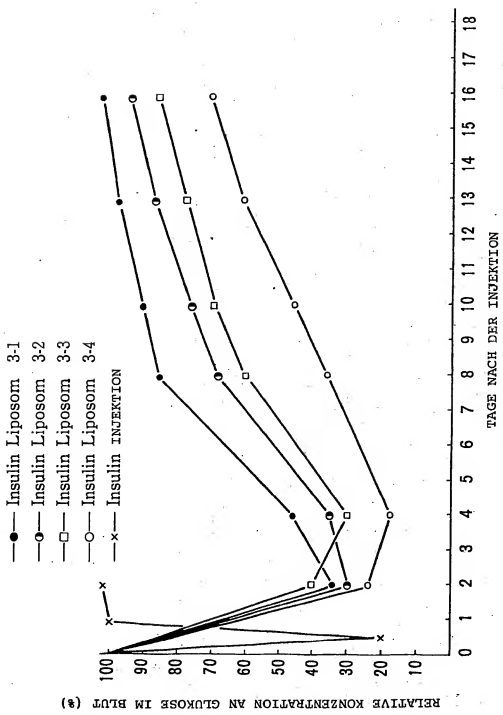


030046/0850

17. 28.

3016976

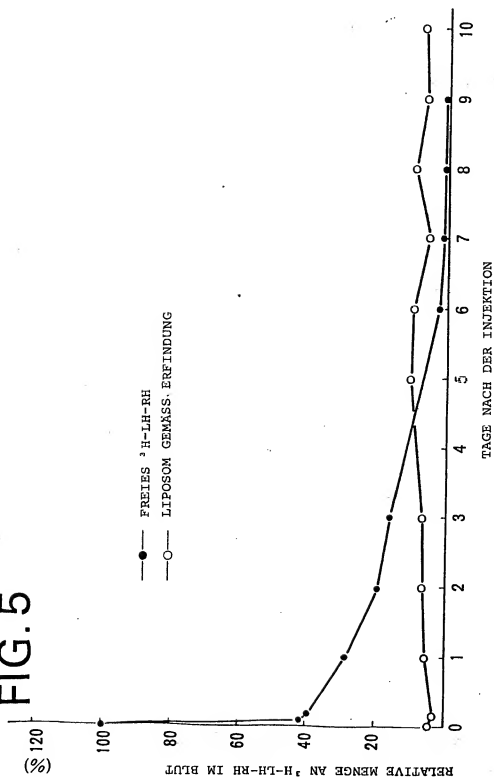
FIG. 4 WIRKUNGSDAUER DER AKTIVEN SUBSTANZ (INSULIN)
IM LEBENDEN KÖRPER



28. 29.

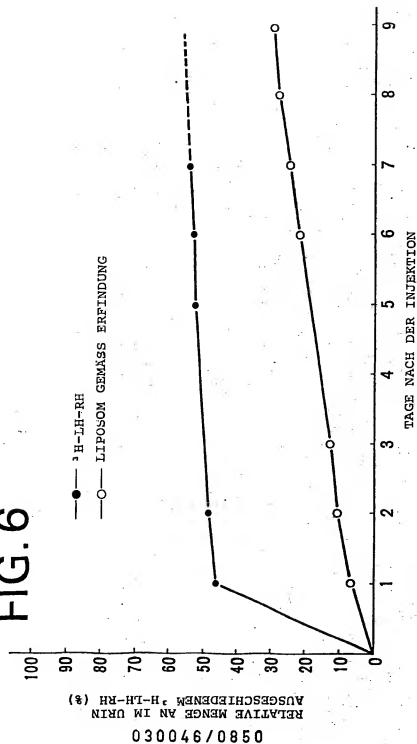
3016976

FIG. 5



030046/0850

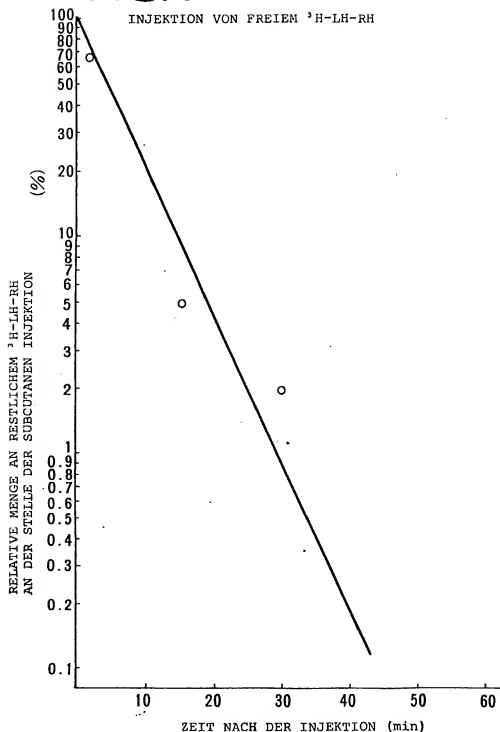
FIG. 6



030046/0850

~~30.~~ 31.

FIG. 7

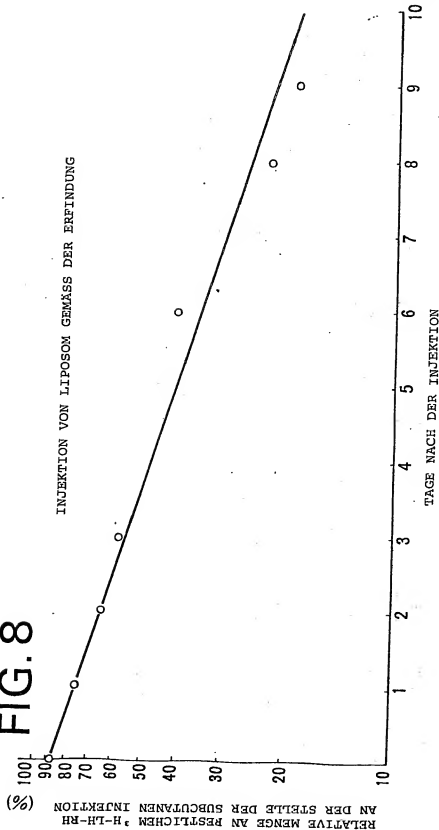


030046/0850

34. 32.

3016976

FIG. 8



030046/0850

19

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 85810050.6

51 Int. Cl.⁴: A 61 K 9/50

22 Anmeldetag: 11.02.85

30 Priorität: 15.02.84 CH 736/84

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.08.85 Patentblatt 85/34

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Postfach
CH-4002 Basel(CH)

72 Erfinder: Muntwyler, René, Dr.
Hutmattweg 6
CH-4114 Hofstetten(CH)

73 Erfinder: Heuser, Helmut, Dr.
Schwarzbachstrasse 91
CH-8713 Uerikon(CH)

64 Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend unilemmellere Liposomen.

67 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer wässrigen wässrigen Dispersion enthaltend unilemmellere Liposomen bestehend aus (I) einer emphytischen Verbindung mit biologischer Wirkung und (II) einem Phospholipid oder einem analogen Lipid und gegebenenfalls einem zusätzlichen Lipid.

Die Liposomendispersion wird durch Herstellung einer homogenen Mischung der Komponenten und Dispersion der homogenen Mischung in wässriger Phase erhalten. Die unilemmellere Liposomen können als Träger von emphytischen Wirkstoffen unterschiedlichster Art therapeutisch verwendet werden.

CIBA-GEIGY AG
Basel (Schweiz)

4-14770/+

Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen
enthaltend unilamellare Liposomen

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein neues, vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend unilamellare Liposomen sowie die Verwendung der verfahrensgemäss erhältlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Liposomen sind in der Literatur in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden. Ihr Aufbau und ihre Verwendung ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Man unterscheidet unilamellare Liposomen mit einer Doppelschicht aus Lipiden von multilamellaren Liposomen mit mehreren Doppelschichten aus Lipiden, die zwiebelchalenförmig angeordnet sind.

Unilamellare Liposomen haben einen Durchmesser von ca. $2,0 \times 10^{-8}$ bis $5,0 \times 10^{-6}$ m, vorzugsweise ca. $2,0 \times 10^{-8}$ bis $3,0 \times 10^{-6}$ m. Die kugelförmige Hülle besteht aus einer Doppelschicht der Lipidkomponenten, z.B. amphipatischen Lipiden, z.B. Phospholipiden, z.B. Lecithin, Kephalin oder Phosphatidsäure, und gegebenenfalls neutralen Lipiden, z.B. Cholesterin. Diese Doppelschicht umschliesst einen Innenraum, der eine wässrige Phase mit einer einzuschliessenden Verbindung enthält, wobei die einzuschliessende Verbindung abhängig von ihrer Struktur und weiteren Parametern wie Temperatur oder Konzentration in der wässrigen Phase und/oder in der Doppelschicht vorhanden sein kann.

Es besteht grosses Interesse an der therapeutischen Verwendung von Liposomen als Träger von Wirkstoffen unterschiedlichster Art. So sind Liposomen als Träger von Proteinen, z.B. Antikörpern oder Enzymen, Hormonen, Vitaminen oder Genen oder zu analytischen Zwecken als Träger von markierten Verbindungen vorgeschlagen worden. Als Beispiel sei die US-Patentschrift 3,993,754 genannt, welche ein chemotherapeutisches Verfahren bei der Behandlung von Tumorzellen unter Verwendung von Liposomen als Träger zum Gegenstand hat.

Kleine unilamellare Liposomen (KUL) mit einem Durchmesser von ca. $2,0 \times 10^{-8}$ bis $1,0 \times 10^{-7}$ m eignen sich insbesondere für den Transport durch Barrieren im Organismus, die für grosse Liposomen impermeabel sind, z.B. durch "Fenster" in fenestrierten Kapillaren, Lymphknotengewebe sowie Interstitialräume verschiedener Gewebe.

Der betreffende Wirkstoff wird entweder bei der Bildung der Liposomen oder nachträglich durch Diffusion verkapselt. Die Herstellung von Liposomen und die Verkapselung der Wirkstoffe kann auf verschiedene Weise erfolgen und ist in dem Uebersichtsartikel von Kaye, St.B., Cancer Treatment Reviews (1981) 8, 27-50 beschrieben. Weitere Verfahren zur Herstellung von Liposomen zwecks Verkapselung von Wirkstoffen sind ebenfalls durch Barenholz et al. in Biochemistry, Vol. 16, No. 12, 2806-2810, sowie in den Deutschen Offenlegungsschriften (DOS) 28 19 855, 29 02 672, 25 32 319 und 28 42 608, in der US-Patentschrift 4,053,585 und in der Europäischen Patentanmeldung 36 676 beschrieben.

Nach den bisher bekannt gewordenen Verfahren löst man beispielsweise die Lipidkomponenten, z.B. Phospholipide, z.B. Phosphatidsäure, Lecithin oder Kephalin, und gegebenenfalls neutrale Lipide, z.B. Cholesterin, in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Chloroform oder Benzol, auf. Nach dem Eindampfen bleibt eine homogene Schicht, z.B. eine Filmschicht, der betreffenden Lipidkomponenten zurück. Man dispergiert anschliessend die Lipidkomponenten in einer wässrigen

Phase, welche den betreffenden Wirkstoff enthält, z.B. durch Schütteln. Bei der anschliessenden Behandlung mit Ultraschall bilden sich unilamellare Liposomen, welche den Wirkstoff verkapseln.

In der Europäischen Patentanmeldung 88 046 ist ein Verfahren zur Herstellung von unilamellaren Liposomen beschrieben, indem man eine wässrige Dispersion aus zwei verschiedenen Lipiden, z.B. Ei-Phosphatidsäure und Lecithin, und einem Wirkstoff, z.B. einem Muramylpeptid, herstellt und eine Lipidkomponente, z.B. die Phosphatidsäure, in die ionische oder dissoziierte Form durch Aenderung des pH-Werts der wässrigen Phase überführt.

In dem von Gegoriadis G. herausgegebenen Uebersichtswerk "Liposome Technology", CRC-Press 1983, sind in Band II, Kapitel 4, wässrige Liposomendispersionen beschrieben, welche 8-Aminochinolin-Derivate enthalten. Die Herstellung erfolgt durch Auflösen eines Phospholipids, z.B. Dipalmitoyl- oder Dimyristoylphosphatidylcholin in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Chloroform, Herstellung eines Lipidfilms und Dispersion dieses Lipidfilms in wässriger Phase, welche den Wirkstoff, z.B. Primaquin, enthält. Nachteilig ist die auf S. 64 dieser Publikation erwähnte Durchlässigkeit dieser Liposomen, welche Verluste an verkapseltem Wirkstoff verursacht.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein vorteilhaftes und allgemein anwendbares Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit ausreichender Stabilität und hohem Anteil an verkapseltem Wirkstoff und unilamellaren Liposomen bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer wässrigen Dispersion enthaltend unilamellare Liposomen bestehend aus (I) einer amphipatischen Verbindung mit biologischer Wirkung und (II) einen Phospholipid oder einem analogen Lipid und gegebenenfalls einem zusätzlichen Lipid zum Gegenstand hat.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man (I) die amphipatische Verbindung mit biologischer Wirkung und (II) das Phospholipid oder das analoge Lipid und gegebenenfalls das zusätzliche Lipid homogen mischt und die erhaltliche homogene Mischung in wässriger Phase dispergiert und, wenn notwendig, die erhaltliche wässrige Dispersion neutralisiert und, wenn erwünscht, die erhaltlichen unilamellaren Liposomen anreichert und/oder abtrennt.

Die weiter vorn und im folgenden genannten allgemeinen Begriffe haben im Rahmen der Beschreibung der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Der im Zusammenhang mit organischen Resten, z.B. Niederkalkyl, Niederkalkylen, Niederkalkoxy, Niederkalkanoyl etc., verwendete Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass solche organischen Reste, falls nicht ausdrücklich anders definiert, bis einschliesslich 7 und bevorzugt bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Für die Wirkstoffe werden, wenn nicht anders angegeben, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgeschlagenen Freinamen (Recommended International Non-proprietary Names) verwendet, welche dem Standardwerk "Pharmazeutische Chemie" (E. Schröder, C. Rufer und R. Schmiechen, Thieme Verlag Stuttgart, 1982), sowie dem Merck-Index (Tenth Edition), entnommen wurden.

Eine amphipatische Verbindung (I) mit biologischer Wirkung, welche mit einem Phospholipid (II) oder einem analogen Lipid und gegebenenfalls einem zusätzlichen Lipid homogen vermischt wird, lässt sich in erster Linie als Arzneimittel verwenden und lässt sich beispielsweise als substituierte Ammonium-Verbindung der Formel



(1),

worin a) R_a eine hydrophobe Gruppe und R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, 2-Hydroxyäthyl, Allyl oder Cyclo- C_3 - C_6 -alkyl- C_1 - C_3 -alkyl oder zwei der Reste R_b , R_c und R_d zusammen gegebenenfalls durch -HN-, -N(C_1 - C_4 -Alkyl)-, -N(2-Hydroxyäthyl)- oder Sauerstoff unterbrochenes C_4 - oder C_5 -Alkylen oder

b) R_a und R_b zwei hydrophobe Gruppen oder zusammen eine hydrophobe Gruppe und R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Allyl oder Cyclo- C_3 - C_6 -alkyl- C_1 - C_3 -alkyl oder

c) R_a , R_b und R_c zusammen eine hydrophobe Gruppe und R_d Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl und X^\ominus das Anion einer pharmazeutisch annehmbaren Säure bedeutet,

als Carbonsäuresalz der Formel



worin R_a eine hydrophobe Gruppe darstellt und Y^\oplus das Kation einer pharmazeutisch annehmbaren Base ist,

als α -Aminosäure-Verbindung der Formel



worin R_a eine hydrophobe Gruppe und R_b und R_c unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen,

als Phosphorsäuremonoester der Formel



worin R_a eine hydrophobe Gruppe und Y^\oplus das Kation einer pharmazeutisch annehmbaren Base darstellt, oder

als Säureadditionssalz einer Verbindung mit einer hydrophoben Gruppe R_a und einer Imidazolin-, Imidazolidin- oder Hydrazinogruppe als hydrophiler Gruppe klassifizieren.

In einer als Arzneimittel verwendbaren, substituierten Ammonium-Verbindung der Formel I ist im Fall a) die hydrophobe Gruppe R_a ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen, die Gruppen $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ oder Hydroxy enthalten und durch 1-3 gegebenenfalls substituierte, monocyclische, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Kohlenwasserstoffrest, einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder gesättigten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus substituiert sein kann.

Die hydrophobe Gruppe R_a kann auch ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aliphatischer oder aromatischer oder ein bicyclischer, aliphatischer oder Benzo-kondensierter Kohlenwasserstoffrest sein. Die hydrophile Gruppe ist beispielsweise eine Gruppe der Formel



worin R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, z.B. Methyl, Aethyl, Isopropyl oder n-Propyl, oder 2-Hydroxyäthyl oder worin zwei der Reste R_b , R_c und R_d zusammen Piperidino, Piperazinyl, 1-Methylpiperazinyl, 1-(2-Hydroxyäthyl)-piperazinyl oder Morpholino und der andere Rest Wasserstoff bedeutet.

In einer als Arzneimittel verwendbaren, substituierten Ammonium-Verbindung der Formel I sind im Fall b) R_a und R_b zwei hydrophobe Gruppen, z.B. zwei aliphatische Kohlenwasserstoffreste, welche durch einen oder zwei gegebenenfalls substituierte, monocyclische, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste oder durch einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder gesättigten Heterocyclus substituiert sein können, oder R_a und R_b stellen zusammen einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, gesättigten, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus dar. Die hydrophile Gruppe ist eine Gruppe der Formel



worin R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeuten.

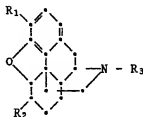
In einer als Arzneimittel verwendbaren, substituierten Ammonium-Verbindung der Formel I bilden im Fall c) R_a , R_b und R_c die hydrophobe Gruppe und stellen zusammen einen gegebenenfalls substituierten, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus dar. Die hydrophile Gruppe ist eine Gruppe der Formel



worin R_d Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet.

XO ist das Anion einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, z.B. einer Mineralsäure, z.B. das Chlorid-, Hydrogensulfat- oder Dihydrogenphosphation, das Bromid- oder Jodidion, oder das Anion einer organischen Säure, z.B. Niederalkancarbonsäure, z.B. das Acetation, einer ungesättigten Carbonsäure, z.B. das Fumarat-, oder Maleinat-ion, einer Hydroxysäure, z.B. das Lactat-, Tartrat- oder Citration, oder einer aromatischen Säure, z.B. das Salicylation.

Eine amphipatische, als Arzneimittel verwendbare substituierte Ammonium- Verbindung der Formel 1 oder die entsprechende darin durch Salzbildung überführbaren Aminoverbindung ist beispielsweise eine Verbindung aus der Gruppe der Parasympathomimetica mit quaternären oder tertiären Ammoniumgruppen, z.B. Acetylcholinchlorid, Methacholinchlorid, Carbachol, Muscarin, Pilocarpin oder Arecolin, Cholinesterasehemmer mit zwei tertiären Aminogruppen z.B. Physostigmin, oder mit einer quaternären Ammoniumgruppe, z.B. Neostigminbromid oder Pyridostigminbromid, Neurotransmitter mit einer primären Aminogruppe, z.B. Serotonin- oder Histamin, Serotonin-Antagonisten, worin die hydrophobe Gruppe eine Indol-3-yläthyl-Struktur hat und die hydrophile Gruppe eine primäre oder tertiäre Aminogruppe ist, z.B. Tryptamin, Bufotenin oder Psilocybin, Analgetica vom Morphintyp mit tertiärer Aminogruppe und deren Antagonisten, z.B. der Formel

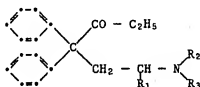


(1.1).

worin R₁, R₂ und R₃ die in der folgenden Liste genannten Bedeutungen haben:

R ₁	R ₂	R ₃	Name
-OH	-OH	-CH ₃	Morphin
-OH	=O	-CH ₃	Hydromorphon
-OH	=O	-CH ₃	Oxymorphon
-OH	-H	-CH ₃	Levorphanol
-OCH ₃	-OH	-CH ₃	Codein
-OCH ₃	=O	-CH ₃	Hydrocodon
-OCH ₃	=O	-CH ₃	Oxycodon
-OH	-OH	Allyl	Nalorphin
-OH	=O	Allyl	Naloxon
-OH	=O	Cyclopropylmethyl	Naltrexon
-OH	-OCH ₃	Cyclopropylmethyl	Buprenorphin
-OH	-H	Cyclobutylmethyl	Butorphanol
-OH	-OH	Cyclobutylmethyl	Nalbuphin
-2-(Morpholin-1-yl)-äthyl	-OH	-CH ₃	Pholcodin

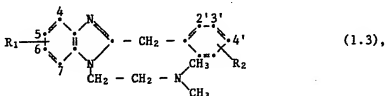
Analgetica von Benzomorphan-Typ mit tertiärer Aminogruppe, z.B. Metazocin, Pentazocin oder Cyclazocin, Analgetica vom Pethidin-Typ, z.B. Pethidin, Cetobemidon, Alphaphroдин, Ethoheptazin, Prodilidin oder Profadol, Analgetica des Methadontyps, worin die hydrophobe Gruppe beispielsweise ein 1,1-Diphenyl-1-niederalkyl-2-butanon-Rest und die hydrophile Gruppe Dimethylamino, Morpholino oder Piperidino ist, z.B. Hydrochloride von Verbindungen der Formel



(1.2),

worin R₁ Wasserstoff oder Methyl, R₂ und R₃ Methyl oder R₂ und R₃ zusammen Morpholino oder Piperidino darstellen, z.B. Methadon, Normethadon, Isomethadon, Dipipanon, Phenadoxon oder Analoga davon

mit Pseudomethadon-Struktur, z.B. Dimisepheptanol oder Dextromoramid, Morphin-ähnliche Analgetica mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen tertiären Aminogruppe, z.B. D-Propoxyphen, 1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-1-propanoxyloxytetralin, Tramadol, Dimethylthiambuten, Diampromid, Phenampromid, Propiram, Tilidin, Metoprolin oder Etonitazen, Analgetica vom Benzimidazol-Typ, z.B. der Formel



worin R_1 5-, 6- oder 7-Nitro, R_2 Wasserstoff, 3'- oder 4'-Methoxy, 4'-Aethoxy, 4'-Isopropoxy, 4'-Methyl oder 4'-Chlor bedeuten, Lokalanästhetica, worin R_A und R_D der Formel 1 zusammen mit dem Stickstoff einen Piperidylrest bilden, der durch eine Niederalkylenbrücke, z.B. 1,3-Propylen, substituiert ist, welche durch eine Methoxycarbonyl- und Benzoyloxy-Gruppe substituiert ist, z.B. Pseudococain oder Cocain, Lokalanästhetica, worin die hydrophobe Gruppe R_A der Formel (1) z.B. die 4-Aminobenzoyloxyäthyl-, 4-Amino-2-chlor-, 2-n-Butoxy- oder 2-Hydroxybenzoyloxyäthyl-, 4-Amino-3-n-butoxybenzoyloxyäthyl-, 3-Amino-4-n-butoxybenzoyloxyäthyl-, 2-Aminobenzoyloxyäthyl-, 2-(4-Aminobenzoyloxy)-6-methyl-n-pentyl-, 4-Aminobenzoyloxy-n-propyl-, 4-n-Butylaminobenzoyloxyäthyl-, 4-n-Butyl-2-hydroxybenzoyloxyäthyl-, 3-(4-n-Propoxybenzoyloxy-2-hydroxy)-propyl-, 2-n-Benzoyloxy-n-propyl-, 2-(2-Acetoxybenzoyloxy)-n-propyl-, Benzoyloxy-n-propyl-, 4-Cyclohexyloxybenzoyloxyäthyl-, 4-Aethyl-oder 4-n-Butylbenzoyloxyäthyl-, 2-n-Butoxychinol-4-ylcarbonyloxyäthyl-, 2,4-Dimethylnilinocarbonylmethyl-, 2-Aethyl-, 2-Chlor- oder 2-Methoxycarbonyl ethyl-4-methylanilinocarbonylmethyl-, 1-(2-Methylnilinocarbonyl)-äthyl-, (2-Aethoxycarbonyl-4-methylphenyl-3-ylaminocarbonyl)-äthyl-, 2,3-Dianilinocarbonyloxypropyl-, 4-n-Propyl- oder 4-n-Butylbenzoyl-äthyl-, 4-Phenoxymethylphenyl-n-butyl-, 4-n-Butoxyphenoxy-n-propyl-, 2-n-Butylchinol-8-yloxy-methyl- oder die 8-Benzoyl-

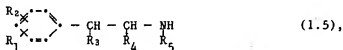
oxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-Gruppe ist und die hydrophile Gruppe Niederalkylamino, z.B. Methyl-, Aethyl-, Iso-propyl-, oder n-Butylamino, Diniederalkylamino, z.B. Dimethyl-, Diäthyl- oder Di-n-propylamino, Cyclohexylamino, 1-Methylpiperid-2-yl, Piperid-1-oder -2-yl oder Morpholin-1-yl ist, z.B. unter den Namen Procain, Chlorprocain, Hydroxyprocain, Propoxycain, Oxybuprocain, Propoxymetacain, Piridocain, Leucinocain, Butacain, Tetracain, Hydroxytetracain, Cornecain, Edan, Piperocain, Cyclo-methycain, Parethoxycain, Stadacain, Cinchocain, Lidocain, Pyrrocain, Granocain, Butanilicain, Tolycain, Mepivacain, Bupivacain, Prilocain, Carticain, Dipiperidon, Propiococain, Dyclonin, Pramocain, Fomocain oder Quinisocain bekannt gewordene Lokalanästhetica, Neuroleptica und/oder Thymoleptica, worin die unpolare, hydrophobe Gruppe R_a der Formel I ein Niederalkylrest, z.B. Aethyl-, n-Propyl-, Isopropyl oder n-Butyl, sowie Hydroxyniederalkyl, z.B. 2-Hydroxy-n-propyl, ist, das durch 2-Cyan-, 2-Methoxy-, 2-Chlor-, 2-Trifluor-methyl-, 2-Methylthio-, 2-Acetyl- oder 2-Aethyl-10H-phenothiazin-10-yl, 9H-Acridin-10-yl, 5H-Dibenzo[b,f]azepin-5-yl, 7-Chlor-10,11-di-hydro-5H-di benzo[b,f] zepin-5-yl, 5,10-Dihydro-5-methyl-11-di-benzo[b,e]-1,4-di azepin-11-onyl, 2-Chlor-, 2-Trifluormethyl- oder 2-Dimethylaminosulfonyl-9H-thioxanthen-9-yliden, 10,11-Dihydro-5H-dibenzo a,d]cyclohepten-5-yl oder 10H-Pyrido[3,2-b]-[1,4]benzo-thiazin-10-yl substituiert ist und die polare, hydrophile Gruppe Amino, Niederalkylamino, z.B. Methylamino, Diniederalkylamino, z.B. Dimethyl-oder Diäthylamino, Triniederalkylamino, z.B. Trimethyl-oder Triäthylamino, Piperidino oder 4-Hydroxyäthylpiperazino bedeutet, beispielsweise Profenamin, Promethazin, Periciazin, Perimethazin, Chlorpromazin, Perphenazin, Prochlorperazin, Trifluprozazin, Trifluorperazin, Fluphenazin, Thioridazin, Mesoridazin, Piperacetazin, Acetophenazin, Ethymemazin, Dimethacrin, Opipramol, Chlomipramin, Imipramin, Desimipramin, Trimipramin, Chlorprotixen, Thiotixen, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Thiepin, Protriptylin oder Prothipendyl, Antidepressiva mit tertiärer Aminogruppe aus der Gruppe bestehend aus Citalopram, Zimelidin, Trebenzomin, Viloxazin, Nomifensin oder Femoxetin, Thymetica mit einer primären oder durch Methyl und Propargyl substituierten Aminogruppe,

z.B. Tranlylcypromin, Pargylin oder Etryptamin, Sedativa, worin die hydrophobe Gruppe R_a der Formel 1 der 2-(7-Chlor-5-o-fluorphenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-1-yl)-äthyl-Rest und die hydrophile Gruppe Diäthylamino ist, z.B. Flurazepam, Psychodysleptica mit 8-Phenylethylamin-Struktur, z.B. Mescalín, Psychodysleptica, worin die hydrophobe Gruppe R_a der Formel 1 ein durch einen 3-Indolrest substituierter Aethylrest ist, z.B. N_a, N_g -Dimethyltryptamin, Bufotenin, Psilocin oder Psilocylein, Psychodysleptica, worin R_a und R_b der Formel 1 zusammen mit dem Stickstoff einen Morpholin oder Pyrrolidinring bilden, der durch 1,3-Niederalkylen substituiert ist, z.B. Scopolamin oder Atropin, Anticholinergica mit Atropinstruktur, z.B. Benzatropin, Anticholinergica (Parkinsonsmittel) der Formel



worin R Cyclohexyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Norborn-5-en-2-yl bedeutet, z.B. Trihexyphenidyl, Cyrcrimin, Pridinol oder Biperiden, sowie Analoga wie Procyclidin, Anticholinergica mit einer tertiären Aminogruppe, z.B. Caramiphen, Phenglutarimid, Orphenadrin, Chlorphenoxamin, zentrale Analeptica mit einer Morpholingruppe, z.B. Doxapram, Psychoanaleptica mit Phenylaminopropanstruktur, z.B. Amphetamin, Methamphetamin, Propylhexedrin, Prolintan, Fencamfamin, Methylphenidat, Pipradrol oder Phenmetrazin, Psychoanaleptica mit einer 4-Chlorphenoxyacetoxyäthylgruppe als hydrophober und einer Dimethylaminogruppe als hydrophiler Gruppe, z.B. Meclofenoxat, Vasodilatoren mit einer tertiären Aminogruppe, z.B. Naftidrofuryl, Appetitzügler mit Amphetamin-Struktur, z.B. Dexamphetamin, Phentermin, Chlorphentermin, Fenfluramin, Amfeprawon, Phenmetrazin oder Phendimetrazin, Muskelrelaxantien mit einer hydrophoben und mehreren quartären Aminogruppen, z.B. Tubocumarin, Alcuroniumchlorid, Gallamintriethojodid, Hexcarbacholinbromid, Pancuroniumbromid, Suxamethoniumchlorid oder Decamethoniumbromid, Neurotrope

Spasmolytica mit quartären Aminogruppen, z.B. Scopolaminbutylbromid, Bevoniummethylsulfat, Valetambromid oder Methantelinbromid, muskulotrope Spasmolytica mit tertiären Aminogruppen, z.B. Camylofin, Hexahydroadiphenin, Adiphenin oder Fencarbamid, 4-Amino-chinolin-Antirheumatica z.B. Chloroquin, Antioestrogene mit tertiärer Aminogruppe, z.B. Tamoxifen oder Ethamoxitriptol, Histamin- H_1 -Receptor-Antagonisten (Antihistaminica) mit einer Äthylendi-amingruppe, z.B. Phenbenzamin, Tripelensamin, Chlorpyramin, Mepyramin, Metaphenilen, Metapyrilen, Chloropyrilen, Histapyrrocin, Bamipin, Thenalidin, Clemizol, Methidiazin, Isohipendyl oder Oxomemazin, einer 2-Aminoäthanol-Gruppe, z.B. Diphenhydramin, Medrylamin, Chlorphenoxamin, Silachlorphenoxamin, Carbinoxamin, Diphenpyralin, Clemastin oder Amethobenzepin, oder einer 3-Amino-propan-Gruppe, z.B. Pheniramin, Chlorphenamin, Brompheniramin, Triprolidin, Cycliramin, Phenindamin, Dimetinden, Cyproheptadin oder Ketotifen, Sympathomimetica der Formel

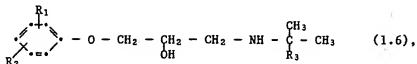


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 folgende Bedeutungen haben:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Name
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH ₃	Epinephrin (Adrenalin)
3-OH	4-OH	-OH	-H	-H	Norepinephrin (Noradrenalin)
3-OH	4-OH	-H	-H	-H	Dopamin
3-OH	4-OH	-OH	-CH ₃	-H	Nordefrin
3-OH	4-OH	-OH	-C ₂ H ₅	-H	Ethlynorepinephrin
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	Isoprenalin
3-OH	4-OH	-OH	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	Isoethorin

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Name
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	Metaproterenol
3-OH	5-OH	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Orciprenaline
3-OH	-H	-OH	-CH ₃	-H	Metaraminol
3-OH	-H	-OH	-H	-CH ₃	Phenylephrin
4-OH	-H	-H	-H	-H	Hydroxyamphetamin
2-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	Methoxyphenamin
2-OCH ₃	5-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-H	Methoxamin
3-CH ₂ OH	4-OH	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Albuterol
-H	-H	-OH	-CH ₃	-CH ₃	Ephedrin
-H	-H	-OH	-CH ₃	-H	Norephedrin
3-CF ₃	-H	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Fenfluramin
-H	-H	-OH	-CH ₃	-H	Phenylpropanolamin
4-OH	-H	-OH	-CH ₃	CH ₃	Pholedrin
4-OH	-H	-OH	-CH ₃	-H	Tyramin
3-Cl	4-Cl	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Dichlorisoprenaline
4-OH	-H	-OH	-H	-CH ₃	Norfenefrin
4-OH	-H	-OH	-H	-H	Octopamin
3-OH	-H	-OH	-H	-C ₂ H ₅	Etilefrin,

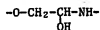
B-Rezeptoren-Blocker der Formel:



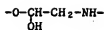
worin R₁, R₂ und R₃ folgende Bedeutungen haben:

R ₁	R ₂	R ₃	Name
2-Acetyl	4-n-Butyrylamino	H	Acebutolol
4-Carbamoylmethyl	H	H	Atenolol
4-(2-Carbamoyläthyl)	H	H	Metoprolol
3-Methyl	H	H	Toliprolol
2-Allyl	H	H	Alprenolol
2-Allyloxy	H	H	Oxprenolol
2-Cyan	H	Methyl	Bunitrolol
2-Chlor	5-Methyl	Methyl	Bupranolol
3-(N-cyclohexyl-N'-ureido)	H	Methyl	Talinolol
2-Cyclopentyl	H	Methyl	Phenbutolol
2-Tetrahydrofur-2-ylmethoxy	H	Methyl	Bufetolol
2-Pyrrol-1-yl	H	H	
4-(2-Methylthioäthoxy)	H	H	
4-OH	H	H	Varbian, R,S-Form, S-Form,

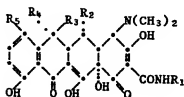
β-Blocker mit einem bicyclischen, kondensierten Aryloxyrest, z.B. den Naphthyl-, Indolyl-, 2-Methylindolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2,3-diol-1-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-5-on-1-yl-Rest, z.B. Propanolol, Indenolol, Pindolol, Mepindolol, Nadolol oder Bunolol, sowie β-Blocker, worin das Segment



durch



ersetzt ist, z.B. Sotalol, Nifenalol, Labetalol oder Bufuralol, Verbindungen mit Wirkung auf periphere Noradrenalin-speicher, z.B. Verbindungen vom Reserpin-Typ, z.B. Reserpin, Rescinnamin oder Syringopin, Tetracyclin-Antibiotica der Formel:



(1.7),

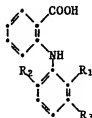
worin R_1 Wasserstoff oder Pyrrolidin-1-ylmethyl, R_2 Wasserstoff oder Hydroxy, R_3 Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl, R_4 Wasserstoff oder Methyl und R_5 Wasserstoff, Chlor oder Dimethylamino bedeuten, z.B. Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Demethylchlortetracyclin, Metacyclin, Doxycyclin, Minocyclin oder Rolitetracyclin, Antimalariamittel vom Chinin-Typ, z.B. Conchinidin, Chinidin, Cinchonin, sowie Analoga mit 8-Aminochinolin-Struktur z.B. Pamaquin, Primaquin oder Pentaquin, 4-Aminochinolin-, 9-Aminoacridin-Struktur, z.B. Chloroquin, Santoquin, Hydroxychloroquin, Amodiaquin oder Mepacrin, 1,3,5-Triazin- oder Pyrimidin-Struktur, z.B. Proguanil oder Proguanil, Antischistosomata, worin die hydrophobe, unpolare Gruppe gegebenenfalls 6-Chlor- und/oder 4-Methyl- oder 4-Hydroxymethyl-substituiertes Xanthonyl oder Thioxanthonyl ist und die hydrophile, polare Gruppe Diäthylamino ist, z.B. Lucanthon, Hycanthon, Miracil A oder B, antivirale Mittel des Typs cyclische Amine, z.B. Amantadin, Cyclooctylamin oder Rimantadin, sowie Glucocorticoide, die in 21-Stellung mit einer Aminosäure verestert sind, z.B. Prednisolon-diäthylaminoacetat.

In einem als Arzneimittel verwendbaren Carbonsäuresalz der Formel 2 ist die hydrophobe Gruppe R_a ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Kohlenwasserstoffrest, einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus oder einen Steroidrest substituiert sein kann, oder ist ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aromatischer Kohlenwasserstoffrest, ein gegebenenfalls substituiertes, bi- oder tricyclischer, aromatischer oder partiell gesättigter Kohlenwasserstoffrest, ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aromatischer oder partiell gesättigter Heterocyclus oder ein gegebenenfalls substituiertes, bi- oder tricyclischer, aromatischer, partiell gesättigter oder Benzo-kondensierter Heterocyclus.

Das Kation Y^+ einer pharmazeutisch annehmbaren Base ist beispielsweise ein Alkalimetall-, z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumion, ein Erdalkalimetall-, z.B. Magnesium- oder Calciumion, sowie das Ammonium-, Mono-, Di- oder Tri- C_1-C_4 -alkylammoniumion, z.B. Trimethyl-, Äthyl-, Diäthyl- oder Triäthylammonium, 2-Hydroxyäthyltri- C_1-C_4 -alkylammoniumion, z.B. Cholinyl, sowie das Kation einer basischen Aminosäure, z.B. Lysin oder Arginin.

Carbonsäuresalze der Formel 2 mit biologischer Wirkung oder darin durch Salzbildung überführbare Carbonsäuren sind z.B. Salze von Glucocorticoiden, die in 21-Stellung mit einer Dicarbonsäure verestert sind, z.B. Methylprednisolon-natriumsuccinat, Prednisolon-natriumsuccinat, Kurznarcotica vom 3,20-Dioxo-5 β -pregnan-Typ, welche durch Bernsteinsäure verestert sein können, z.B. Hydroxydion-succinat-Natrium oder 11,20-Dioxo-3 α -hydroxy-5 α -pregnan, z.B. Alphaxolon, oder die 21-Verbindung, z.B. Alphadolon, Salze von Choleritica, z.B. Cholsäure- oder Desoxycholsäuresalze, Analgetica, z.B. Salze von substituierten Phenyllessigsäuren oder 2-Phenyl-

propionsäuren, z.B. Alclofenac, Ibufenac, Ibuprofen, Clindanac, Fenclorac, Ketoprofen, Fenoprofen, Indoprofen, Fenclofenac, Diclofenac, Flurbiprofen, Pirprofen, Naproxan, Benoxaprofen, Carprofen oder Cicloprofen, anagettisch wirksame Anthranilsäure-Derivate, z.B. der Formel



(2.1),

worin R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Trifluormethyl bedeuten, z.B. Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Tolfenaminsäure oder Meclofenaminsäure, analgetisch wirksame Anilino-substituierte Nicotinsäure-Derivate, z.B. Mifluminsäure, Clonixin oder Flunixin, analgetisch wirksame Heteroarylessigsäuren oder 2-Heteroarylpropionsäuren mit einem 2-Indol-3-yl- oder Pyrrol-2-yl-Rest, z.B. Indometacin, Oxmetacin, Intrazol, Acemetazin, Cinmetacin, Zomepirac, Tolmetin, Colpirac oder Tiaprofensäure, analgetisch wirksame Indenyllessigsäuren, z.B. Sulindac, analgetisch wirksame Heteroarylloxyessigsäuren, z.B. Benzacac, Prostanensäuren, welche die glatte Muskulatur stimulieren, z.B. PGE_2 (Dinoprost), $\text{PGF}_2\alpha$ (Dinoprost), 15 (S)-15-Methyl- PGE_2 , 15 (S)-15-Methyl- $\text{PGF}_2\alpha$ (Carboprost), (z)15 (Xi)-15-Methyl-13,14-dihydro-11-desoxy- PGE_1 (Deprostil), 15 (S)-15-Methyl-11-desoxy- PGE_1 (Doxaprost), 16,16-Dimethyl- PGE_2 , 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $\text{PGF}_2\alpha$, 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor- $\text{PGF}_2\alpha$, z.B. Cloprostenol oder Fluprostenol, oder N-Methylsulfonyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor- $\text{PGF}_2\alpha$ (Sulproston), Bakteriostatika, z.B. Salze von Nalixidinsäurederivaten, z.B. Nalixidinsäure, Cinoxacin, Oxolinensäure, Pironidensäure oder Pipenidsäure, Penicillansäure- und Cephalosporansäurederivate mit antibiotischer Wirkung mit 68- bzw. 78-Acylamino- gruppen, welche in fermentativ, halb- oder totalsynthetisch

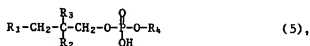
erhältlichen 6ß-Acylaminopenicillansäure- oder 7ß-Acylaminocephalosporansäurederivaten oder in 3-Stellung abgewandelten 7ß-Acylaminocephalosporansäurederivaten vorhanden sind, z.B. unter den Namen Penicillin G oder V, Phenethicillin, Propicillin, Nafcillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Cyclacillin, Epicillin, Mecillinam, Methicillin, Azlocillin, Sulbenicillin, Ticarcillin, Mezlocillin, Piperacillin, Carindacillin, Azidocillin oder Ciclazillin bekannt gewordene Penicillansäurederivate oder unter den Namen Cefaclor, Cefuroxim, Cefazlur, Cephacetril, Cefazolin, Cephalexin, Cefadroxil, Cephaloglycin, Cefoxitin, Cephaloridin, Cefsulodin, Cefotiam, Ceftazidin, Cefonicid, Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftizoxim, Cephalothin, Cephradin, Cefamandol, Cephanon, Cephapirin, Cefroxadin, Cefatrizin, Cefazedon, Ceftriaxon oder Ceforanid bekannt gewordene Cephalosporinderivate, sowie andere ß-Lactam-Antibiotica, z.B. Moxalactam, Clavulansäure, Nocardicin A, Sulbactam, Aztreonam oder Thienamycin, oder Antineoplastica mit 4-[Bis-(2-chlorethyl)-aminophenyl]-buttersäure-Struktur, z.B. Chlorambucil oder Antineoplastica mit zwei Carboxygruppen, z.B. Methotrexat.

Verbindungen der Formel 3 mit biologischer Wirkung sind z.B. Neurotransmitter, worin die hydrophobe Gruppe durch Hydroxyphenyl substituiertes Methyl ist, z.B. L-Tyrosin, L-Dopa, α-Methyl-dopa oder Metirosin, Schilddrüsenhormone mit Jod-substituierten Phenylresten, z.B. Levothyrosin, Diodotyrosin oder Liothyronin oder Antineoplastica mit Aminosäurestruktur, z.B. Melphalen.

In einer Verbindung der Formel 4 mit biologischer Wirkung ist die unpolare, hydrophobe Gruppe R_a ein Glucocorticoid-Rest und X^{\oplus} Natrium, z.B. Betamethasondinatriumphosphat, Dexamethasondinatriumphosphat, Cortisonphosphat, Hydrocortisonphosphat, Prednisolon-dinatriumphosphat oder Paramethason-21-dinatriumphosphat.

Salzartige Verbindungen mit einer hydrophoben Gruppe und einer Imidazolin-, Imidazolidin- oder Hydrazinogruppe als hydrophiler Gruppe sind beispielsweise Salze von antidepressiv wirksamen Hydrazinderivaten, z.B. Iproniazid, Nialamid, Isocarboxazid, Phenelzin, Pheniprazin, Mebanazin oder Fenoxypipazin, α -Sympathomimetica mit Imidazolin-Struktur, z.B. Naphazolin, Tetryzolin, Tramazolin, Xylometazolin oder Oxymetazolin, α -Sympatholytica mit Imidazolin-Struktur, z.B. Phentolamin oder Tolazolin oder zentral wirkende Antihypertensiva mit Imidazolin-Struktur, z.B. Clonidin, Tolonidin oder Flutonidin oder Vasodilatoren mit einer Hydrazino-Gruppe, z.B. Dihydralazin, Hydralazin oder Picodralazin.

Ein Phospholipid (II), welches mit der amphipatischen Verbindung (I) mit biologischer Wirkung homogen vermischt wird, hat beispielsweise die Formel



worin einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl und der andere Rest Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen oder beide Reste R_1 und R_2 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen, R_3 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, und R_4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_7 -Alkyl oder einen Kohlehydratrest mit 5 bis 12 C-Atomen oder, wenn beide Reste R_1 und R_2 Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten, einen Steroidrest bedeutet, oder ist ein Salz davon.

In einem Phospholipid der Formel 5 ist R_1 , R_2 oder R_3 mit der Bedeutung C_1 - C_4 -Alkyl bevorzugt Methyl, ferner Aethyl, n-Propyl oder n-Butyl.

Alkyl R_1 oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 10 bis 20 C-Atomen, z.B. n-Decyl, n-Dodecyl (Lauryl), n-Tetradecyl (Myristyl), n-Hexadecyl (Cetyl), n-Octadecyl (Stearyl) oder n-Eicosyl (Arachinyl).

Alkenyl R_1 und/oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 12 bis 20 C-Atomen und einer Doppelbindung, z.B. 9-cis-Dodecenyl (Laurolelyl), 9-cis-Tetradecenyl (Myristoleyl), 9-cis-Hexadecenyl (Palmitoleinyl), 6-cis-Octadecenyl (Petroselinyl), 6-trans-Octadecenyl (Petroselaidinyl), 9-cis-Octadecenyl (Olelyl), 9-trans-Octadecenyl (Elaidinyl) oder 9-cis-Eicosenyl (Gadoleinyl).

Alkoxy R_1 und/oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 10 bis 20 C-Atomen, z.B. n-Decyloxy, n-Dodecyloxy (Lauryloxy), n-Tetradecyloxy (Myristyloxy), n-Hexadecyloxy (Cetyl-oxy), n-Octadecyloxy (Stearyloxy) und n-Eicosyloxy (Arachinyloxy).

Alkenyloxy R_1 und/oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 12 bis 20 C-Atomen, z.B. 9-cis-Dodecenyloxy (Lauroleyloxy), 9-cis-Tetradecenyloxy (Myristoleyloxy), 9-cis-Hexadecenyloxy (Palmitoleinyloxy), 6-cis-Octadecenyloxy (Petroselinyl-oxy), 6-trans-Octadecenyloxy (Petroselaidinyloxy), 9-cis-Octadecenyloxy (Oleyloxy), 9-trans-Octadecenyloxy (Elaidinyloxy) und 9-cis-Eicosenyl (Gadoleinyloxy).

Acyloxy R_1 und/oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 10 bis 20 C-Atomen, z.B. Alkanoyloxy oder Alkenoyloxy, vorzugsweise n-Decanoyloxy, n-Dodecanoyloxy (Lauroyl-oxy), n-Tetradecanoyloxy (Myristoyloxy), n-Hexadecanoyloxy (Palmitoyloxy), n-Octadecanoyloxy (Stearoyloxy) und n-Eicosoyloxy (Arachinoxy).

Alkenoyloxy R_1 und/oder R_2 ist vorzugsweise geradkettig mit einer geraden Anzahl von 10 bis 20 C-Atomen, z.B. 9-cis-Dodecenyloxy (Lauroleyoxyloxy), 9-cis-Tetradecenyloxy (Myristoleyoxyloxy), 9-cis-Hexadecenyloxy (Palmitoleyoxyloxy), 6-cis-Octadecenyloxy (Petro-

selinoyloxy), 6-trans-Octadecenoyloxy (Petroselaidinoyloxy), 9-cis-Octadecenoyloxy (Oleoyloxy), 9-trans-Octadecenoyloxy (Elaidinoyloxy) und 9-cis-Eicosenoyloxy (Gadoleinoyloxy).

Gegebenenfalls substituiertes C_1-C_7 -Alkyl R_4 ist z.B. Methyl, Aethyl, Isopropyl, n-Propyl, Isobutyl oder n-Butyl, welches durch saure Gruppen, z.B. Carboxy oder Sulfo, saure und basische Gruppen, z.B. Carboxy und Amino, wobei die Aminogruppe sich in α -Stellung zur Carboxygruppe befindet, freie oder verätherte Hydroxygruppen, wobei zwei verätherte Hydroxygruppen durch einen bivalenten Kohlenwasserstoffrest, z.B. durch Methylen, Aethylen, Aethyliden, 1,2-Propylen oder 2,2-Propylen, miteinander verbunden sein können, Halogen, z.B. Chlor oder Brom, Niederalcoxycarbonyl, z.B. Methoxy- oder Aethoxycarbonyl, oder durch Niederalkansulfonyl, z.B. Methansulfonyl, substituiert sein kann.

Substituiertes C_1-C_7 -Alkyl R_4 ist beispielsweise Carboxyniederalkyl, z.B. Carboxymethyl, 2-Carboxyäthyl oder 3-Carboxy-n-propyl, ω -Amino- ω -carboxyniederalkyl, z.B. 2-Amino-2-carboxyäthyl oder 3-Amino-3-carboxy-n-propyl, Hydroxyniederalkyl, z.B. 2-Hydroxyäthyl oder 2,3-Dihydroxypropyl, Niederalcoxyniederalkyl, z.B. Methoxy- oder Aethoxymethyl, 2-Methoxyäthyl oder 3-Methoxy-n-propyl, Niederalkylendioxyniederalkyl, z.B. 2,3-Aethylendioxypropyl oder 2,3-(2,2-Propylen)-dioxypropyl, oder Halogenniederalkyl, z.B. Chlor oder Brommethyl, 2-Chlor- oder 2-Bromäthyl, 2- oder 3-Chlor- oder 2- oder 3-Brom-n-propyl.

Substituiertes C_1-C_7 -Alkyl R_4 ist vorzugsweise durch Triniederalkylammonium z.B. Trimethyl- oder Triäthylammonium, oder Amino substituiertes Aethyl, z.B. 2-Trimethylammoniumäthyl, oder 2-Ammoniumäthyl, oder ω -Amino- ω -carboxyniederalkyl, z.B. 2-Amino-2-carboxyäthyl.

Ein Kohlehydratrest R_4 mit 5 bis 12 C-Atomen ist beispielsweise ein natürlicher Monosaccharidrest, der sich von einer als Aldose oder Ketose vorliegenden Pentose oder Hexose ableitet.

Eine als Aldose vorliegende Pentose ist z.B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Xylose oder D-Lyxose.

Eine als Ketose vorliegende Pentose ist z.B. D-Ribulose oder D-Xylulose.

Eine als Aldose vorliegende Hexose ist z.B. D-Allose, D-Altrose, D-Glucose, D-Mannose, D-Galactose oder D-Talose.

Eine als Ketose vorliegende Hexose ist z.B. D-Psicose, D-Fructose, D-Sorbose oder D-Tagatose.

Eine Hexose liegt vorzugsweise in zyklischer Form vor, z.B. als Pyranose (Aldose), z.B. α - oder β -D-Fructose. Der Pyranosylrest ist vorzugsweise durch die in 1- oder 6-Stellung und der Furanosylrest durch in 1- oder 5-Stellung befindliche Hydroxygruppe mit der Phosphatidylgruppe verestert.

Ein Kohlehydratrest R_4 mit 5 bis 12 C-Atomen ist ferner ein natürlicher Disaccharidrest, z.B. ein aus zwei Hexosen gebildeter Disaccharidrest, der sich beispielsweise durch Kondensation von zwei Aldosen, z.B. D-Glucose oder D-Galactose, oder einer Aldose, z.B. D-Glucose mit einer Ketose, z.B. Fructose, bildet. Aus zwei Aldosen gebildete Disaccharide, z.B. Lactose oder Maltose, sind vorzugsweise über die in 6-Stellung des betreffenden Pyranosylrests befindliche Hydroxygruppe mit der Phosphatidylgruppe verestert. Aus einer Aldose und einer Ketose gebildete Disaccharide, z.B. Saccharose, sind vorzugsweise über die in 6-Stellung des Pyranosylrests oder über die in 1-Stellung des Furanosylrests befindliche Hydroxygruppe mit der Phosphatidylgruppe verestert.

Ein Kohlehydratrest R_4 mit 5 bis 12 C-Atomen ist ferner ein derivatisierter Mono- oder Disaccharidrest, worin beispielsweise die Aldehydgruppe und/oder ein oder zwei endständige Hydroxygruppen zu Carboxygruppen oxydiert sind, z.B. D-Glucon-, D-Glucar- oder

D-Glucuronsäurereste, welche vorzugsweise als zyklische Lactonreste vorliegen. Ebenso können in einem derivatisierten Mono- oder Disaccharidrest Aldehyd- oder Ketogruppen zu Hydroxygruppen reduziert sein, z.B. Inosit, Sorbit oder D-Mannit, oder Hydroxygruppen durch Wasserstoff, z.B. Desoxyzucker, z.B. 2-Desoxy-D-ribose, L-Rhamnose oder L-Fucose, oder durch Aminogruppen, z.B. Aminozucker, z.B. D-Glucosamin oder D-Galactosamin, ersetzt sein.

Ein Kohlehydratrest R_4 kann ebenfalls ein durch Umsetzung eines der genannten Mono- oder Disaccharide mit einem starken Oxydationsmittel, z.B. Perjodsäure, gebildetes Spaltprodukt sein.

Ein Steroidrest R_4 ist beispielsweise ein Sterinrest, der über die in 3-Stellung des Steroidgerüsts befindliche Hydroxygruppe mit der Phosphatidylgruppe verestert ist.

Ein Sterinrest ist beispielsweise der Lanosterin-, Sitosterin-, Koprostanol-, Cholestanol-, Glycocholsäure-, Ergosterin- oder Stigmasterinrest, vorzugsweise der Cholesterinrest.

Wenn R_4 einen Steroidrest darstellt, sind R_1 und R_2 vorzugsweise Hydroxy und R_3 ist Wasserstoff.

Phospholipide der Formel 5 können in Form von freien Säuren oder als Salze vorliegen. Salze werden durch Umsetzung der freien Säure der Formel II mit einer Base, z.B. einer verdünnten, wässrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxides z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, von Magnesium- oder Calciumhydroxid, einer verdünnten wässrigen Ammoniaklösung oder einer wässrigen Lösung eines Amins, z.B. Mono-, Di- oder Triniederalkylamin, z.B. Aethyl-, Diäthyl- oder Triäthylamin, 2-Hydroxyäthyl-tri- C_1-C_4 -alkylamin, z.B. Cholin, sowie einer basischen Aminosäure, z.B. Lysin oder Arginin, gebildet.

Ein Phospholipid der Formel 5 hat in erster Linie zwei Acyloxyreste R_1 und R_2 , z.B. Alkanoyloxy oder Alkenoyloxy, z.B. Lauroyloxy, Myristoyloxy, Palmitoyloxy, Stearoyloxy, Arachinoyloxy, Oleoyloxy,

Linoyloxy oder Linoleoyloxy, und ist z.B. natürliches Lecithin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Trimethylammoniumäthyl) oder Kephalin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Ammoniumäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Ei-Lecithin oder -Kephalin oder Lecithin oder Kephalin aus Sojabohnen, synthetisches Lecithin oder Kephalin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. 1-Palmitoyl-2-oleoyl-lecithin oder -kephalin oder Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleoyl-lecithin oder -kephalin, natürliches Phosphatidylserin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Amino-2-carboxyäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Phosphatidylserin aus dem Rinderhirn, synthetisches Phosphatidylserin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Dioleoyl-, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin, oder natürliche Phosphatidsäure (R_3 und R_4 = Wasserstoff) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 .

Ein Phospholipid der Formel 5 ist ferner ein Phospholipid, worin R_1 und R_2 zwei identische Alkoxyreste, z.B. n-Tetradecyloxy oder n-Hexadecyloxy (synthetisches Ditetradecyl- oder Dihexadecyllecithin oder -kephalin), R_1 Alkenyl und R_2 Acyloxy, z.B. Myristoyloxy oder Palmitoyloxy (Plasmalogen, R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Trimethylammoniumäthyl), R_1 Acyloxy und R_2 Hydroxy darstellen (natürliches oder synthetisches Lysolecithin oder Lysokephalin, z.B. 1-Myristoyl- oder 1-Palmitoyllysolecithin oder -kephalin, natürliches oder synthetisches Lysophosphatidylserin, R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Amino-2-carboxyäthyl, z.B. Lysophosphatidylserin aus dem Rinderhirn oder 1-Myristoyl- oder 1-Palmitoyllysoosphosphatidylserin, synthetisches Lysophosphatidylglycerin, R_3 = Wasserstoff, R_4 = $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, natürliche oder synthetische Lysophosphatidsäure, R_3 = Wasserstoff, R_4 = Wasserstoff, z.B. Ei-Lysophosphatidsäure oder 1-Lauroyl-, 1-Myristoyl- oder 1-Palmitoyllysoosphosphatidsäure).

Ein Lipid, welches einem Phospholipid analog ist, und statt des Phospholipids (II) mit der amphipatischen Verbindung (I) mit biologischer Wirkung homogen vermischt werden kann ist beispielsweise ein Lysolecithin-Analogen, z.B. 1-Lauroyl-1,3-propandiol-3-phos-

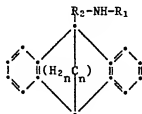
phorylcholin, ein Monoglycerid, z.B. Monoolein oder Monomyristin, ein Cerebrosid, ein Gangliosid oder ein Glycerid, welches keine freie oder veresterte Phosphoryl- oder Phosphonylgruppe in 3-Stellung enthält, z.B. ein Diacylglycerid oder 1-Alkenyl-1-hydroxy-2-acylglycerid mit den genannten Acyl- bzw. Alkenylgruppen, worin die 3-Hydroxygruppe durch einen der genannten Kohlenhydratreste, z.B. einen Galactosylrest, veräthert ist, z.B. Monogalactosylglycerin.

Zusammen mit der amphipathischen Verbindung (I) mit biologischer Wirkung, dem Phospholipid (II) oder dem analogen Lipid können zusätzlich neutrale Lipide homogen vermischt werden, welche in Zellmembranen enthalten und nur in unpolaren, organischen Lösungsmitteln, z.B. in Chloroform, löslich sind.

Solche neutralen Lipide sind z.B. Steroide, z.B. Oestradiol oder Sterine, z.B. Cholesterin, β -Sitosterin, Desmosterin, 7-Ketocholesterin oder β -Cholestanol, fettlösliche Vitamine, z.B. Vitamin A₁ und A₂, oder Vitamin E, K₁, K₂, D₂ oder D₃.

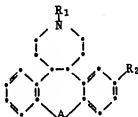
Die weiter vorn und im folgenden genannten Lipide mit einem chiralen C-Atom können sowohl als racemische Mischungen oder als optisch reine Enantiomere in den erfindungsgemäss herstellbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen vorliegen.

Die Erfindung betrifft bevorzugt ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer wässrigen Dispersion enthaltend unilamellare Liposomen bestehend aus (I) Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel



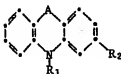
(1.8),

worin R_1 Niederalkyl, z.B. Methyl, R_2 Niederalkylen, z.B. Methylen, Aethylen oder 1,3-Propylen oder Hydroxyniederalkylen, z.B. 2-Hydroxy-1,3-propylen, und n null oder zwei bedeuten, Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel



(1.9),

worin R_1 Niederalkyl, z.B. Methyl, A die Gruppe $N-R_1$, Sauerstoff oder Schwefel und R_2 Wasserstoff oder Cyan bedeuten, Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel



(1.10),

worin R_1 Niederalkylaminoniederalkyl, z.B. 3-Methylamino-n-propyl, Diniederalkylaminoniederalkyl, z.B. 3-Dimethylamino-n-propyl, oder 3-(4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin-1-yl)-n-propyl und A Aethylen oder Vinylen bedeutet, Säureadditionssalzen von Psychoanaleptica, Anoretica oder Adrenergica mit Phenylaminopropan- oder Cyclohexylaminopropanstruktur, z.B. Amphetamin, Methamphetamin, Benzphetamin, Propylhexedrin, Prolintan, Fencamfin, Methylphenidat, Pipradrol oder Phenmetrazin, Säureadditionssalzen von Spasmolytica wie Adiphenin, Säureadditionssalzen von Sympathomimetica der Formel 1.5, z.B. Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin, Nordefrin, Ethyl-norepinephrin, Isoprenalin, Isoethorin, Metaproterenol, Orciprenalin, Metaraminol, Phenylephrin, Hydroxyamphetamin, Methoxy-

phenamin, Ephedrin, Norephedrin, Pholedrin, Tyramin, Norfenefrin oder Octopamin, β -Rezeptoren-Blockern der Formel 1.6, z.B. Acebutolol, Atenolol, Toliprolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bunitrolol, Bupranolol, Talinolol, Phenbutolol, Bufetolol oder Varbian (R,S-Form und S-Form), Verbindungen mit Wirkung auf periphere Noradrenalin-speicher, z.B. Reserpin, Rescinnamin oder Syringopin, Glucocorticoiden, die in 21-Stellung mit einer Aminosäure verestert sind, z.B. Prednisolondihäthylaminoacetat, oder analgetisch wirksamen Phenyllessigsäuresalzen, z.B. den Natriumsalzen von Dichlofenac und Pirofen, und (II) einem Phospholipid der Formel 5 mit zwei Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Lauroyloxy, Myristoyloxy, Palmitoyloxy, Stearoyloxy, Arachinoyloxy, Oleoyloxy, Linoyloxy oder Linoleoyloxy, z.B. natürlichem Lecithin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Trimethylammoniumäthyl) oder natürlichem Kephalin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Ammoniumäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Ei-Lecithin oder -Kephalin oder Lecithin oder Kephalin aus Sojabohnen, synthetischem Lecithin oder Kephalin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. 1-Palmitoyl-2-oleoyl-lecithin oder -kephalin oder Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleoyl-lecithin oder -kephalin, natürlichem Phosphatidylserin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Amino-2-carboxyäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Phosphatidylserin aus dem Rinderhirn, synthetischem Phosphatidylserin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 , z.B. Dioleoyl-, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin, oder natürlicher Phosphatidsäure (R_3 und R_4 = Wasserstoff) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 .

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer wässrigen Dispersion enthaltend unilamellare Liposomen bestehend aus (I) Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel 1.8, z.B. 1-(2R-2-Hydroxy-3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]bicyclo[2.2.2]-octadien, sowie das 2-R,S-Isomerenmischung, Maprotilin, Benzoctamin, Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel 1.9, z.B. 3-Methyl-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepinhydrochlorid, 7-Cyan-4-

methyl-2,3,4,5-tetra-hydro-1H-dibenzo-[2,3:6,7]thiepine[4,5-d]azepin ethansulfonat, 3,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,10-hexahydrodibenz[b,f]-azepino[4,5]azepin-maleat, Säureadditionssalzen von Antidepressiva der Formel 1.10, z.B. Clomipramin, Opipramol, Desipramin oder Imipramin bzw. Imipramin-N-oxid, Säureadditionssalzen von Sympathomimetica der Formel 1.5, z.B. Ephedrin oder Norephedrin, Säureadditionssalzen von G-Rezeptoren-Blockern der Formel 1.6, z.B. 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methylthioäthoxy)-phenoxy]-propan-2-ol, 1-Isopropylamino-3-(2-pyrrol-1-ylphenoxy)-propan-2-ol, Oxprenolol oder Prenalterol, Spasmolytica wie Adiphenin, Verbindungen mit Wirkung auf periphere Noradrenalin-speicher, z.B. Reserpin, Glucocorticoide, die in 21-Stellung mit einer Aminosäure verestert sind, z.B. Prednisolondiäthylaminoacetat, analgetisch wirksamen Phenyl-essigsäuresalzen, z.B. den Natriumsalzen von Diclofenac und Piroprofen, und (II) einem Phospholipid der Formel 5, z.B. natürlichem Lecithin oder Kephalin, synthetischem 1-Palmitoyl-2-oleoyl-lecithin oder -kephalin, Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleoyllecithin oder -kephalin, natürlichem Phosphatidylserin, synthetischem 1-Palmitoyl-2-oleoyl, Phosphatidylserin, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin oder natürlicher Phosphatidsäure.

Die Herstellung der homogenen Mischung der Komponenten kann in an sich bekannter Weise durch Film- oder Lyophilisatbildung erfolgen. Bei der Filmbildung löst man das Lipid, z.B. Sojalecithin, und die biologisch wirksame Verbindung, z.B. einen pharmazeutischen Wirkstoff, z.B. Diclofenac-Natriumsalz, in einem organischen Lösungsmittel auf. Durch Entfernen des organischen Lösungsmittels, am zweckmäßigsten im Vakuum, vorzugsweise Hochvakuum, oder durch Abblasen mit Inertgas, z.B. Stickstoff, stellt man eine dünne Schicht der Komponenten her.

Die Auswahl der geeigneten Lösungsmittel zur Herstellung des Films ist von der Löslichkeit der Lipidkomponenten und der Einschlussverbindungen abhängig. Geeignete Lösungsmittel zur Herstellung der homogenen Mischung durch Filmbildung sind beispielsweise unsub-

stituierte oder substituierte, z.B. halogenierte, aliphatische, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, z.B. n-Hexan, Cyclohexan, Methylenchlorid oder Chloroform, Alkohole, z.B. Methanol oder Aethanol, Niederkalkarbonsäureester, z.B. Essigsäureäthylester, oder Aether, z.B. Diäthyläther, oder Mischungen dieser Lösungsmittel. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, vorzugsweise Hochvakuum, oder durch Abblasen mit Inertgas, z.B. Stickstoff.

Die Lyophilisatbildung erfolgt durch Lyophilisieren einer Lösung des zu verkapselnden Wirkstoffs und der Lipidkomponenten auf die in der DE-A-2,818,655 beschriebene Weise. Geeignete Lösungsmittel liegen beim Gefriertrocknen, z.B. bei der Temperatur des Methanol-, Aethanol- oder Aceton-Trockeneis-Gemisches, zusammen mit den Lipidkomponenten und den Einschlussverbindungen in festem Zustand vor und sind z.B. organische Lösungsmittel mit einem Schmelzpunkt höher als 0°C, z.B. Eisessig, Benzol oder Dioxan, insbesondere tert-Butanol.

Eine homogene Mischung lässt sich auch durch Sprühtrocknung einer Lösung eines kationischen Tensids, Phospholipids und einer Einschlussverbindung in einem organischen Lösungsmittel herstellen. Man erhält die homogene Mischung in Form eines Pulvers.

In der homogenen Mischung beträgt das ungefähre Molverhältnis biologisch wirksame Verbindung zu Lipid ca. 0,1 bis ca. 2 zu 1, bevorzugt ca. 0,8 bis ca. 1,2 zu 1.

Man dispergiert beispielsweise durch Schütteln (z.B. Vortex-Mischer) oder Rühren der wässrigen Phase, welche die zuvor hergestellte homogene Mischung enthält. Dabei findet die Bildung von unilamellaren Liposomen (KUL) und (GUL) spontan (spontaneous vesiculation), d.h. ohne zusätzliche Energiezufuhr von aussen und mit grosser Geschwindigkeit statt. Es können ca. 0,1-50 Gewichtsprozent, vorzugsweise ca. 2-20 Gewichtsprozent (bezogen auf das Gesamtgewicht der wässrigen Dispersion) der homogenen Mischung in wässriger Phase dispergiert werden.

Wässrige Dispersionen mit einem pH-Wert höher als ca. 8 werden nach dem Dispersionsvorgang neutralisiert, z.B. auf den physiologischen pH-Wert von 7,2. Die Neutralisation wird notwendig, um eine eventuelle Zerstörung des Wirkstoffs und/oder der Liposomen unter basischen Bedingungen zu vermeiden und um eine physiologische Verträglichkeit der applizierbaren wässrigen Dispersion mit der Liposomenmischung zu gewährleisten. Man neutralisiert z.B. mit einer physiologisch verträglichen, verdünnten wässrigen Lösung einer Säure oder einer Pufferlösung mit einem pH-Wert von 7 bis 8. Physiologisch verträgliche Säuren sind beispielsweise verdünnte wässrige Mineralsäuren, z.B. verdünnte Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder verdünnte organische Säuren, z.B. Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure.

Wässrige Dispersionen mit amphipatischen Verbindungen der Formel 1 können sauer reagieren. Diese neutralisiert man durch Zugabe von verdünnten, wässrigen Basen, z.B. verdünnter, wässriger Natrium- oder Kaliumhydroxid-Lösung oder einer Pufferlösung vom pH-Wert 7 bis 8, insbesondere pH 7,2.

Wässrige Dispersionen mit amphipatischen Verbindungen der Formeln 2 und 4 können basisch reagieren. Diese neutralisiert man durch Zugabe einer geeigneten, physiologisch annehmbaren Säure, z.B. einer schwachen organischen Säure, z.B. Essigsäure, oder einer verdünnten, wässrigen Mineralsäure, z.B. verdünnter, wässriger Schwefelsäure. Man neutralisiert unter gleichzeitiger Kontrolle des pH-Werts.

Man arbeitet zweckmäßigerweise bei Raumtemperatur oder auch bei höheren Temperaturen, z.B. bis ca. 60°C, und unter Rühren oder Schütteln. Falls es die Empfindlichkeit des zu verkapselnden Wirkstoffs verlangt, führt man das Verfahren unter Kühlen und gegebenenfalls Inertgasatmosphäre, z.B. Stickstoff- oder Argonatmosphäre, durch.

Die Grösse der gebildeten unilamellaren Liposomen ist u.a. von der Struktur des Wirkstoffs und der Lipidkomponente, dem Mischungsverhältnis der Komponenten und der Konzentration dieser Komponenten in der wässrigen Dispersion abhängig. So kann man beispielsweise durch Erhöhung oder Erniedrigung der Konzentration der Lipidkomponente wässrige Phasen mit einem hohen Anteil an kleinen oder grossen unilamellaren Liposomen herstellen. Zusätzlich zu KUL entstehen auch grosse unilamellare Liposomen (GUL-Durchmesser bis zu $5,0 \times 10^{-6}$ m) und gegebenenfalls multilamellare Liposomen.

Die Trennung der KUL von GUL und gegebenenfalls als Nebenprodukt gebildeter multilamellarer Liposomen, sofern erwünscht, erfolgt mittels herkömmlicher Trennmethoden, z.B. Sedimentation der GUL in der Ultrazentrifuge, Gelfiltration oder Extrusion durch geradporige Filter. Beispielsweise setzen sich Zentrifugieren z.B. 5-30 Minuten lang bei 5000-40000 xg in diesem Schwerfeld GUL ab, während die KUL dispergiert bleiben und dekantiert werden können. Nach mehrmaligem Zentrifugieren erreicht man eine vollständige Trennung der GUL von KUL.

Auch durch Gelfiltration z.B. mit Sepharose oder Sephacryl als Träger, kann man alle in der wässrigen Phase befindlichen Liposomen mit einem Durchmesser grösser als $6,0 \times 10^{-8}$ m, z.B. GUL oder multilamellare Liposomen, sowie nicht verkapselte Wirkstoffe und überschüssige, dispergierte Lipide, welche in hochmolekularen Aggregaten vorliegen, abtrennen und so eine wässrige Phase mit einer Fraktion KUL von relativ einheitlicher Grösse erhalten.

Durch Extrusion durch geradporige Filter, z.B. Membranfilter vom Typ Nucleopore[®] mit einem Porendurchmesser von ca. $5,0 \times 10^{-8}$ m, bei einem Druck von ca. 0,1 - 1,5 bar und einer Filtrationsgeschwindigkeit von ca. 20 ml/h, kann man eine besonders einheitliche Grössenverteilung der unilamellaren Liposomen erhalten. Das Filtrat kann anschliessend über ein Ultrafilter, z.B. Amicon UM 10[®], mit unilamellaren Liposomen angereichert werden.

Die so erhältlichen Liposomen eignen sich für die Applikation am Patienten und sind in wässriger Phase relativ lange (bis zu mehreren Tagen oder Wochen) beständig. Wässrige Dispersionen mit den erfindungsgemäss herstellbaren unilamellaren Liposomen können nach Zusatz von Stabilisatoren, z.B. Mannit oder Lactose, lagerungsfähig gemacht werden.

Die erfolgte Bildung von kleinen unilamellaren Liposomen (KUL) und ihr Gehalt in wässriger Phase lässt sich in an sich bekannter Weise anhand verschiedener physikalischer Messmethoden nachweisen, z.B. mit gefriergebrochenen (freeze fracture) Proben und Dünnschnitten im Elektronenmikroskop oder durch Röntgendiffraktion, durch dynamische Lichtstreuung, durch Massenbestimmung des Filtrats in der analytischen Ultrazentrifuge und vor allem spektroskopisch, z.B. im Kernresonanzspektrum (^1H , ^{13}C und ^{31}P). So ergeben beispielsweise scharfe Signale mit schmaler Linienbreite im Kernresonanzspektrum einen Hinweis auf erfolgte Bildung von unilamellaren Liposomen mit einem Durchmesser kleiner als ca. 1000 Å. Scharfe Signale bei δ ca. 0,89 ppm ($-\text{CH}_3$), δ ca. 1,28 ppm ($-\text{CH}_2-$) und δ ca. 3,23 ppm ($-\text{N}(\text{CH}_3)_3$) sind z.B. für verfahrensgemäss erhaltene kleine unilamellare Liposomen (Vesikel) mit Phosphatidylcholin (Lecithin) als Bestandteil charakteristisch. Im Kernresonanzspektrum sind solche Signale für unilamellare Liposomen typisch und unterscheiden sich deutlich von Signalen, welche von gemischten Mizellen, grossen unilamellaren und multilamellaren Liposomen verursacht werden. Grosse unilamellare und multilamellare Liposomen mit Lecithin als Komponente verursachen ein breites zusammenhängendes Methyl- und Methylenignal geringerer Intensität. Für gemischte Mizellen mit Lecithin als Komponente ist ein Methylsignal von δ ca. 0,89 ppm charakteristisch, welches zu einem Triplett aufgespalten ist und eine wesentlich geringere Linienbreite hat als das Methylsignal (Singlett, ebenfalls bei δ ca. 0,89 ppm), das von unilamellaren Liposomen stammt.

Wässrige Dispersionen mit den erfindungsgemäss erhältlichen Liposomen und verkapselten Wirkstoffen sind Verabreichungssysteme, welche sich, gegebenenfalls nach Konzentrierung oder Isolierung der Liposomen, z.B. durch Ultrazentrifugieren, zu therapeutischen Zwecken für die orale (p.o.), parenterale (i.v., i.m. oder i.p.) oder topikale Verabreichung eignen.

Bei oraler Verabreichung können Verabreichungssysteme auf Liposomenbasis die Resorption eines Wirkstoffs verbessern.

Für die orale Verabreichung kann die Liposomen-haltige wässrige Dispersion mit pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln oder Trägern oder mit üblichen Zusätzen, z.B. Farb- oder Geschmacksstoffen, vermischt oder als Sirup oder in Form von Kapseln angewendet werden.

Für die parenterale Verabreichung kann die wässrige Dispersion oder können die angereicherten Liposomen in einer geeigneten Trägerflüssigkeit, z.B. steriler, isotonischer Kochsalz- oder Glucoselösung, gegebenenfalls auf pH 7.2 abgepuffert, suspendiert sein.

Für die topikale Verabreichung wird die Liposomen-haltige wässrige Dispersion mit üblichen Verdickern, z.B. Hydroxypropylcellulose, geeigneten Konservierungsmitteln, Antioxydantien und Duftstoffen vermischt und als Lotion oder als Gel zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten verwendet.

Die Dosismenge für den zu applizierenden Wirkstoff ist im Allgemeinen die für den betreffenden Wirkstoff für die jeweilige Applikationsform, das Alter des Patienten und den gesundheitlichen Zustand des Patienten z.B. im Deutschen Arzneimittelbuch (DAB), vorgeschriebene Höchst- und Mindestmenge. Wässrige Dispersionen mit erfindungsgemäss herstellbaren Liposomen haben aber auch den Vorteil, dass Wirkstoffe in geringeren Dosen appliziert zu den

Rezeptoren gelangen und dort einen therapeutischen Effekt bewirken können oder bei Applikation von höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden können.

Die weiter vorn benannten Wirkstoffe sind bekannt. Wirkstoffe, deren Freinamen angegeben sind, sind kommerziell erhältlich. Die genannten Lipide, insbesondere die Phospholipide der Formel 5, sind bekannt und zum Teil kommerziell erhältlich.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung ohne sie zu beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden und chemische Verschiebungen im NMR-Spektrum in ppm vom Standard Tetramethylsilan angegeben. Die Signale sind, wenn nicht anders angegeben, Singulett. Scharfe Singulett-Signale bei 1,26 - 1,32 ppm sind für die Methylengruppen des Phospholipids der Formel 5 charakteristisch, welches in wässriger Dispersion in Form von kleinen, unilamellaren Liposomen vorliegt. Phospholipide der Formel 5, welche in der wässrigen Dispersion in Form von grossen, unilamellaren oder multilamellaren Liposomen vorliegen, haben breite Signale von ca. 0,5 bis ca. 1,8 ppm. Aus dem Verhältnis der Intensitäten der Singulett-Signale der Methylengruppen des Lipids und dem Standard Natriumacetat lässt sich die Ausbeute an kleinen, unilamellaren Liposomen (KUL) berechnen. Für die Herstellung der wässrigen Dispersionen wird steriles, partikelfreies gewaschenes Wasser verwendet.

Beispiel 1:

1.1. 50 mg (ca. 0,066 mMol) Sojalecithin werden in eine 15 ml Vialie eingewogen und mit einer Lösung von 20,33 mg (0,066 mMol) 1-Iso-propylamino-3-(2-pyrrol-1-ylphenoxy)-propan-2-ol-hydrochlorid in 3 ml einer Methanol-Chloroform-1:1-Mischung versetzt. Nach Lösen des Lecithins in der organischen Phase wird die Vialie in horizontaler Lage so schnell in Rotation versetzt, bis auf der Glaswand ein Flüssigkeitsfilm haftenbleibt. Durch Abblasen mit Stickstoff wird das Lösungsmittel entfernt und der gebildete Lipidfilm mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet.

1.2. Dieser Lipidfilm wird anschliessend mit 1,5 ml Wasser oder D₂O (wenn die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums beabsichtigt ist) versetzt und die Vials mehrere Minuten lang, gegebenenfalls maschinell und hochtourig (Vortex-Mischer) geschüttelt. Man erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Dispersion.

Die erfolgte Bildung von kleinen, unilamellaren Liposomen (KUL) ist im ¹H-NMR-Spektrum (360 MHz) u.a. durch ein scharfes Singulett-Signal bei 0,53 ppm, welches für die Methylgruppen des Lipids Sojalecithin charakteristisch ist, zu erkennen. Das Spektrum zeigt ausserdem im Bereich von 0,53 bis 1,63 ppm ein breites Signal mit geringerer Intensität, welches den Methyl- und Methylengruppen des in grossen unilamellaren und multilamellaren Liposomen enthaltenen Sojalecithins zugeordnet wird. Neben weiteren Signalen ist das Dublett bei 1,26, welches der -CH(CH₃)-Gruppe des Wirkstoffs zugeordnet wird, charakteristisch. Ausbeute an KUL: 23,4 %.

Die gebildeten unilamellaren Liposomen können im Elektronenmikroskop sichtbar gemacht werden. Die Liposomendispersion wird zunächst der üblichen Gefrierbruchmethode (freeze-fracture) unterzogen. Es liegen hauptsächlich zwei "Populationen" von unilamellaren Liposomen vor, die sich durch ihre durchschnittliche Grösse unterscheiden:

1. Kleine unilamellare Liposomen (KUL) mit einem Durchmesser von ca. $2,0-6,0 \times 10^{-8}$ m und

2. Grosse unilamellare Liposomen (GUL) mit einem Durchmesser von ca. $1,0 \times 10^{-7} - 1,0 \times 10^{-6}$ m.

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1.1 stellt man einen Lipidfilm aus 50 mg (ca. 0,066 mMol) Sojalecithin und einer äquimolaren Menge der folgenden Wirkstoffe her und dispergiert diesen analog Beispiel 1.2 in 2,5 ml Wasser bzw. D₂O. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen scharfe Singuletts für die Methyl- und Methylengruppen des in Form von KUL

vorliegenden Lecithins und ein breites Signal geringerer Intensität für die Methyl- und Methylengruppen des in Form von GUL und multi-lamellaren Liposomen vorliegenden Lecithins. Ausserdem sind die für den jeweiligen Wirkstoff charakteristischen Signale erkennbar.

2.1. 21,15 mg 1-(2R-2-Hydroxy-3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]-bicyclo[2.2.2]octadien-hydrochlorid (NMR: 3,30 -NHCH₃), Ausbeute KUL: 12,4 %.

2.2. 21,15 mg 1-(2R,6-2-Hydroxy-3-methylaminopropyl)-dibenzo[b,e]-bicyclo[2.2.2]octadien-hydrochlorid (NMR: 3,26 -NHCH₃), Ausbeute KUL: 22,0 %.

2.3. 20,06 mg 3-Methyl-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin-hydrochlorid (NMR: 3,19 -NCH₃), Ausbeute KUL: 26 %.

2.4. 25,48 mg 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methyl-1H-dibenzo[2,3:6,7]-thiepin[4,5-d]azepin-7-cyanmethansulfonat (NMR: 3,14 -NCH₃), Ausbeute KUL: 29,5 %.

2.5. 26,80 mg 3,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,10-hexahydro-dibenz[b,f]-azepino[4,5]azepin-maleat (NMR: 1,38 -CH(CH₃)₂ -Dublett, 2,19 -SCH₃), Ausbeute KUL: 25 %.

2.6. 46,99 mg 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methylthioäthoxy)-phenoxy]-propan-2-ol-fumarat (NMR: 1,38 -CH(CH₃)₂ -Dublett, 2,19 -SCH₃), Ausbeute KUL: 25 %.

2.7. 20,262 mg N,N-Dimethyl-5-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-chinoxalin-2-ylmethylamin-hydrochlorid (NMR: 3,04 -NCH₃, 2,91 -N(CH₃)₂), Ausbeute KUL: 21,2 %.

2.8. 21,12 mg Clomipraminhydrochlorid (NMR: 3,20 -N(CH₃)₂), Ausbeute KUL: 29 %.

- 2.9. 13,21 mg Ephedrinhydrochlorid (NMR: 2,77 -NHCH₃), Ausbeute KUL: 18 %.
- 2.10. 26,33 mg Opipramol (NMR: 7,10 -CH=CH- Multipllett), Ausbeute KUL: 26 %.
- 2.11. 20,65 mg Maprotilinhydrochlorid (NMR: 3,17 -NHCH₃), Ausbeute KUL: 15,1 %.
- 2.12. 12,38 mg Phenylpropanolaminhydrochlorid (Norephedrinhydrochlorid, NMR: 1,19 -NCH₃), Ausbeute KUL: 10,8 %.
- 2.13. 42,81 mg Oxprenololsuccinat (NMR: 1,30 -CH₃-Dublett), Ausbeute KUL: 24 %.
- 2.14. 19,92 mg Desipraminhydrochlorid (NMR: 6,77 - 7,44, Multipllett-arom. H), Ausbeute KUL: 17,7 %.
- 2.15. 20,91 mg Phentolaminhydrochlorid (NMR: 2,30 -C₆H₅-CH₃), Ausbeute KUL: 12,2 %.
- 2.16. 18,80 mg Benzbobutaminhydrochlorid (NMR: 3,67 -NCH₃), Ausbeute KUL: 10,2 %.
- 2.17. 20,84 mg Imipraminhydrochlorid (NMR: 3,07 -NCH₃), Ausbeute KUL: 24,1 %.
- 2.18. 22,96 mg Adipheninhydrochlorid (NMR: 2,00 -COOCH₂-), Ausbeute KUL: 56 %.
- 2.19. 30,08 mg Oxprenololhydrochlorid (NMR: 1,33 -CH₃ -Dublett), Ausbeute KUL: 16 %.
- 2.20. 17,19 mg Prenalterolhydrochlorid (NMR: 1,33 -CH₃ -Dublett, 6,87 arom. H-Multipllett), Ausbeute KUL: 16 %.

2.21. 18,67 mg Diclofenac-Natrium (NMR: 3,00 -CH₂-), Ausbeute KUL: 16 %.

2.22. 17,74 mg Methylphenidathydrochlorid (NMR: 3,73 -COOCH₃), Ausbeute KUL: 10,3 %.

Beispiel 3:

3.1. 23,26 mg (ca. 0,066 mMol) Cefroxadin werden in 5 ml einer Dioxan-Methanol-2:1-Mischung in Gegenwart geringer Spuren Wasser gelöst. In der klaren Lösung werden 50 mg (ca. 0,066 mMol) Soja-lecithin gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 50° abgezogen. Man trocknet den gebildeten Lipidfilm mehrere Stunden im Hochvakuum.

3.2. Dieser Film wird anschliessend mit 2,5 ml Wasser oder D₂O (wenn die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums beabsichtigt ist) versetzt und mehrere Minuten lang, gegebenenfalls maschinell und hochtourig, geschüttelt. Nach Zugabe eines Tropfens einer 1 %igen Lösung von Bromthymolblau in D₂O wird mit wenigen Tropfen einer 1 N NaOH- oder NaOD -D₂O-Lösung auf den Farbumschlag von gelb nach blau titriert (pH ca. 9-10). Nach mehrere Minuten langem, maschinellem Rühren wird die Dispersion mit 1 N H₂SO₄ oder D₂SO₄-D₂O-Lösung neutralisiert (Farbumschlag von blau nach gelb). Man erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Dispersion. Im NMR Spektrum ist neben den Methyl- und Methylensignalen, welche für das Lipid charakteristisch sind, und weiteren Signalen bei 3,73 ppm ein Singulett zu erkennen, welches der OCH₃-Gruppe des Cefroxadins zugeordnet wird. Ausbeute KUL: 13,2 %.

Beispiel 4:

4.1. 50 mg (ca. 0,066 mMol) Sojalecithin werden in eine 15 ml Vialle eingewogen und mit einer Lösung von 16,53 mg (0,066 mMol) Pirprofen in 3 ml eines Methanol-Chloroform-1:1-Gemisches versetzt. Nach Lösen des Lecithins in der organischen Phase wird die Vialle so schnell in Rotation versetzt, bis auf der Glaswand ein Flüssigkeitsfilm

haftenbleibt. Durch Abblasen mit Stickstoff wird das Lösungsmittel entfernt und der gebildete Lipidfilm mehrere Stunden im Hochvakuum getrocknet.

4.2. Dieser Film wird anschliessend mit 2,5 ml Wasser oder D_2O (wenn die Aufnahme eines 1H -NMR-Spektrums beabsichtigt ist) versetzt und mehrere Minuten lang, gegebenenfalls maschinell, geschüttelt. Nach Zugabe eines Tropfens Bromthymolblau in D_2O wird mit wenigen Tropfen einer 1 N NaOD- D_2O -Lösung auf den Farbumschlag von gelb nach blau titriert (pH ca. 9-10). Nach mehrere Minuten langem, maschinellem Rühren wird die Dispersion mit 1 N H_2SO_4 oder D_2SO_4 - D_2O -Lösung neutralisiert (Farbumschlag von blau nach gelb). Man erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Dispersion. Im NMR-Spektrum ist neben den Methyl- und Methylen-Signalen, welche für das Phospholipid charakteristisch sind, neben weiteren Signalen ein breites Singulett bei 6,04 ppm zu erkennen, welches den Vinylprotonen im Pirprofen zugeordnet wird. Ausbeute KUL: ca. 11,6 %.

Beispiel 5:

5.1. Analog Beispiel 4.1 wird ein Flüssigkeitsfilm aus 50 mg (ca. 0,066 mMol) Sojalecithin und 40,17 mg (0,066 mMol) Reserpin hergestellt, welchen man anschliessend im Hochvakuum trocknet.

5.2. Dieser Film wird anschliessend mit 25 ml Wasser oder D_2O (wenn die Aufnahme eines 1H -NMR-Spektrums beabsichtigt ist) versetzt und mehrere Minuten lang, gegebenenfalls maschinell und hochtourig, geschüttelt. Nach Zugabe eines Tropfens einer 0,5 %igen Lösung von Bromphenolblau in D_2O wird mit wenigen Tropfen einer 1 N H_2SO_4 oder D_2SO_4 - D_2O -Lösung auf den Farbumschlag von blau nach gelb titriert (pH ca. 3). Nach mehrere Minuten langem, maschinellem Rühren wird die Dispersion mit 1 N NaOH oder NaOD- D_2O -Lösung neutralisiert. Man erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Phase. Im NMR-Spektrum ist neben den für das Lipid charakteristischen Methyl- und Methylen-Signalen und weiteren Signalen bei 3,81 ppm ein Singulett zu erkennen, welches den $-OCH_3$ -Gruppen am Phenylring des Reserpins zugeordnet wird.

Beispiel 6:

6.1. Analog Beispiel 4.1 wird ein Flüssigkeitsfilm aus 50 mg (ca. 0,066 mMol) Sojalecithin und 31,26 mg (ca. 0,066 mMol) Prednisolondihydroaminoacetat hergestellt, welchen man anschliessend im Hochvakuum trocknet.

6.2. Aus diesem Film wird anschliessend analog Beispiel 5.1 eine wässrige Dispersion mit unilamellaren Liposomen hergestellt. Im NMR-Spektrum ist neben den für das Lipid charakteristischen Methyl- und Methylenignalen und weiteren Signalen bei 7,66 ppm ein Singulett zu erkennen, welches dem vinylischen, zur Carbonylgruppe α -ständigen Proton des Prednisolonerüsts zugeordnet wird.

Beispiel 7:

7.1. 2,9 g (3,88 mMol) Sojalecithin werden in 20 ml tert-Butanol bei ca. 50° gelöst. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren 2 ml Wasser zugetropft und anschliessend 2 g (3,88 mMol) Betamethasondinatriumphosphat in der Lösung gelöst. Die klare Lösung wird bei -30° eingefroren und bei dieser Temperatur gefrieretrocknet.

7.2. Das erhältliche Lyophilisat wird mit 2,5 ml Wasser versetzt und 5 Minuten mechanisch geschüttelt. Man erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Dispersion mit unilamellaren Liposomen. Im ^1H -NMR-Spektrum sind das Methylen- und das Methylsignal des Lipids, sowie unter anderem ein Dublett bei 7,49 ($J = 9$ Hz, 1-H-Atom am Steroidgerüst), Dublett bei 6,38 ($J = 9$ Hz 2-H-Atom) und ein Singulett bei 6,19 (4-H-Atom) zu erkennen. Ausbeute KUL: 44 %.

7.3. Die erhältliche wässrige Dispersion wird durch Zugabe von steriler 0,1 N Salzsäure auf pH 7,4 gebracht. Nach Einfüllen in eine gerührte Ultrafiltrationszelle (Amicon®), die anstelle des Ultrafilters mit einem geradporigen Membranfilter aus Polycarbonat (Nucleopore®) mit einem Porendurchmesser von 0,05 µm versehen ist und partikelfrei gewaschen wurde, wird unter geringem Ueberdruck von ca. 0,1 - 1,5 bar und stetiger Zufuhr von steriltfiltrierter Pufferlösung nach Dulbecco (pH 7,4 ohne Ca und Mg) mit einer Geschwindigkeit von 20 ml/h filtriert, bis man ca. 500 ml Filtrat erhält. Dieses Filtrat wird in eine gerührte Filterzelle, die mit einem Ultrafilter, z.B. Amicon U 10⁴, bestückt ist, kontinuierlich eingespeist und auf ein Volumen von 30 ml konzentriert. Die konzentrierte wässrige Dispersion enthält kleine, unilamellare Liposomen und kann nach Zugabe eines Konzentrates von Phosphatpuffer nach Dulbecco (pH 7,4 ohne Ca und Mg) ampulliert und für Behandlungsversuche eingesetzt werden.

7.4. Analog Beispiel 7.3 lassen sich durch Membranfiltration und anschließende Ultrafiltration konzentrierte wässrige Dispersionen enthaltend kleine unilamellare Liposomen mit den in Beispiel 1-6 und 8 angegebenen Zusammensetzungen herstellen.

Beispiel 8:

8.1. Analog Beispiel 7.1 stellt man ein Lyophilisat aus 3,21 g (4,22 mMol) Sojalecithin und 2 g (4,22 mMol) Prednisolondihäthylaminoacetat her.

8.2. Analog Beispiel 7.2 dispergiert man das erhältliche Lyophilisat in Wasser und erhält eine leicht opaleszierende, wässrige Dispersion mit unilamellaren Liposomen. Im ¹H-NMR-Spektrum sind das Methyl- und das Methylen-signal des Lipids zu erkennen, sowie unter anderem ein breites Signal bei 6,31 (2-H-Atom am Steroidgerüst) und ein Singulett bei 6,06 (4-H-Atom). Ausbeute KUL: 14,4 %.

Beispiel 9 (Antiinflammatorisches Steroid-Injektionspräparat):

29 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-lecithin werden in 450 ml tert-Butanol bei 50° gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren 20 ml destilliertes Wasser und 20 g Betamethasondinatriumphosphat. Die erhaltene Lösung wird im Sterilraum durch ein Sterilfilter (z.B. Acrodisc 0,2 µm) in eine sterile, partikelfrei gewaschene Flasche mit Pipettendosieraufsatz filtriert. Je 0,1 ml dieser Lösung (entsprechend 4 mg Wirkstoff) werden in gewaschene, sterile 2 ml Vialen gefüllt, steril lyophilisiert und unter trockenem Stickstoff verschlossen. Das erhältliche Trockenpräparat ist lagerstabil. Vor dem Gebrauch wird zu diesem Trockenpräparat mit einer sterilen Spritze 1 ml sterile, phosphatgepufferte (pH 7,4) Kochsalzlösung gegeben und die Vialen auf einem standardisierten Laborschüttler (Vortex, Stufe 6) 1 Minute geschüttelt. Die entstandene Liposomendispersion eignet sich zur intramuskulären, intraartikulären, intradermalen und intraläsionalen Injektion.

Beispiel 10 (Steroid-Crème):

29 g Sojalecithin (Epikuron 200®) werden in 200 ml tert-Butanol bei 50° gelöst. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren 20 ml dest. Wasser und 20 mg Betamethasondinatriumphosphat hinzugefügt. Die Lösung wird gefroren, lyophilisiert und kalt unter Stickstoffatmosphäre (trocken) gemahlen. Das Lyophilisat wird im Rührgefäß innerhalb 10 Minuten in 5 kg dest. Wasser gerührt. Im Moltomat wird aus 14,4 kg Wasser, 300 g Klucel, 200 g Natriumascorbat, sowie üblichen Parfümen und Konservierungsmittelzusätzen in an sich bekannter Weise ein wässriges Gel hergestellt und die Liposomenmasse zugemischt. Die erhaltene Crème eignet sich zur Behandlung nässender Dermatosen.

Beispiel 11 (Antirheumaticum für perorale Applikation):

1 kg Sojalecithin (Epikuron 200®) werden in 5 l tert-Butanol bei 50° gelöst. Bei dieser Temperatur werden 250 ml Wasser und 250 g Diclofenac-Natrium hinzugefügt. Die Lösung wird lyophilisiert und das Lyophilisat unter Stickstoffatmosphäre (trocken) in der Stiftmühle fein gemahlen und im Turbula-Mischer mit 2,5 kg gemahlener

Lactose, 5 g Natriumascorbat und Geschmackskorrigentien vermischt. Je 750 mg der Pulvermischung werden in Verbundfolienbeutel (Polyäthylen/Aluminium/Papier) eingesiegelt. Vor Einnahme wird der Inhalt des Beutels in einem Glas Wasser (1 dl) aufgerührt, wobei eine Liposomendispersion zum Trinken entsteht.

Beispiel 12: (Augentropfen gegen Bindehautentzündungen):

20 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-lecithin werden in 400 ml tert-Butanol gelöst. Man fügt 40 ml dest. Wasser und 2 g Diclofenac-Natrium hinzu. Die Lösung wird im Sterilraum durch ein Sterilfilter (z.B. Acrodisc 0,2 µm) in eine sterile, partikelfrei gewaschene Flasche mit Pipettenaufsatz filtriert. 1 ml Portionen dieser Lösung (entsprechend 50 mg Phospholipid) werden in gewaschene, sterile 50 ml Vialen gefüllt, bei -70° gefroren, steril lyophilisiert und unter trockenem Stickstoff verschlossen. Das so erhältliche Trockenpräparat ist lagerstabil. Vor dem Gebrauch werden zum Trockenpräparat 2,5 ml sterile, phosphatgepufferte Kochsalzlösung (nach Dulbecco, Ca und Mg-frei, pH 7,4) gegeben und die Vialen ca. 20 Sekunden kräftig geschüttelt. Die erhältliche Suspension ist verschlossen 1 Monat im Kühlschrank haltbar. Zur Behandlung werden täglich 1-2 Tropfen auf jedes Auge appliziert.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form einer wässrigen Dispersion enthaltend unilamellare Liposomen bestehend aus (I) einer amphipatischen Verbindung mit biologischer Wirkung und (II) einem Phospholipid oder einem analogen Lipid und gegebenenfalls einem zusätzlichen Lipid, dadurch gekennzeichnet, dass man (I) die amphipatische Verbindung mit biologischer Wirkung und (II) das Phospholipid oder das analoge Lipid und gegebenenfalls das zusätzliche Lipid homogen mischt und die erhaltliche homogene Mischung in wässriger Phase dispergiert und, wenn notwendig, die erhaltliche wässrige Dispersion neutralisiert und, wenn erwünscht, die erhaltlichen unilamellaren Liposomen anreichert und/oder abtrennt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass man (I) als amphipatische Verbindung mit biologischer Wirkung eine substituierte Ammoniumverbindung der Formel



(1),

worin a) R_a eine hydrophobe Gruppe und R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, 2-Hydroxyäthyl, Allyl oder Cyclo- C_3 - C_6 -alkyl- C_1 - C_3 -alkyl oder zwei der Reste R_b , R_c und R_d zusammen gegebenenfalls durch -HN-, -N(C_1 - C_4 -Alkyl)-, -N(2-Hydroxyäthyl)- oder Sauerstoff unterbrochenes C_4 - oder C_5 -Alkylen oder

b) R_a und R_b zwei hydrophobe Gruppen oder zusammen eine hydrophobe Gruppe und R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, Allyl oder Cyclo- C_3 - C_6 -alkyl- C_1 - C_3 -alkyl oder

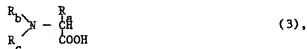
c) R_a , R_b und R_c zusammen eine hydrophobe Gruppe und R_d Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl und X^\ominus das Anion einer pharmazeutisch annehmbaren Säure bedeutet,

ein Carbonsäuresalz der Formel



worin R_a eine hydrophobe Gruppe darstellt und Y^+ das Kation einer pharmazeutisch annehmbaren Base ist,

eine α -Aminosäure-Verbindung der Formel



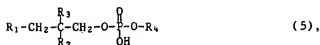
worin R_a eine hydrophobe Gruppe und R_b und R_c unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl darstellen,

ein Phosphorsäuremonoester der Formel



worin R_a eine hydrophobe Gruppe und Y^\oplus das Kation einer pharmazeutisch annehmbaren Base darstellt, oder

Säureadditionssalz einer Verbindung mit einer hydrophoben Gruppe R_a und einer Imidazolin-, Imidazolidin- oder Hydrazinogruppe als hydrophiler Gruppe und (II) als Phospholiquid eine Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl und der andere Rest Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen oder beide Reste R_1 und R_2 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen, R_3 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, und R_4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_7 -Alkyl oder einen Kohlenhydratrest mit 5 bis 12 C-Atomen oder, wenn beide Reste R_1 und R_2 Wasserstoff oder Hydroxy bedeuten, einen Steroidrest bedeutet, oder ein Salz davon homogen mischt und dispergiert.

3. Verfahren gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man (I) eine substituierte Ammoniumverbindung der Formel 1, worin a) die hydrophobe Gruppe ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest sein kann, der durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen, die Gruppen $-CO(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$ oder Hydroxy enthalten und durch 1-3 gegebenenfalls substituierte, monocyclische, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Kohlenwasserstoffrest, einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder gesättigten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus substituiert sein kann, oder ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aliphatischer oder aromatischer oder ein bicyclischer, aliphatischer oder Benzo-kondensierter Kohlenwasserstoffrest sein kann und die hydrophile Gruppe beispielsweise eine Gruppe der Formel



ist, worin R_b , R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl oder n-Propyl, oder 2-Hydroxyäthyl oder worin zwei der Reste R_b , R_c und R_d zusammen Piperidino, Piperazinyl, 1-Methylpiperazinyl, 1-(2-Hydroxyäthyl)-piperazinyl oder Morpholino und der andere Rest Wasserstoff bedeutet, sein kann,

b) die hydrophoben Gruppen, R_a und R_b zwei aliphatische Kohlenwasserstoffreste sein können, welche durch einen oder zwei gegebenenfalls substituierte, monocyclische, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste oder durch einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder gesättigten Heterocyclus substituiert sein können, oder R_a und R_b zusammen einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen, gesättigten, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus darstellen und die hydrophile Gruppe eine Gruppe der Formel



ist, worin R_c und R_d unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, bedeuten, oder

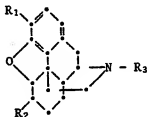
c) die hydrophobe Gruppe zusammen R_a , R_b und R_c gebildet wird und einen gegebenenfalls substituierten, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus darstellt und die hydrophile Gruppe eine Gruppe der Formel



ist, worin R_d Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, vorzugsweise Methyl, bedeutet, und X^\ominus das Anion einer pharmazeutisch annehmbaren Säure ist, oder ein Carbonsäuresalz der Formel 2, worin die hydrophobe Gruppe R_a ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest sein kann, der durch einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Kohlenwasserstoffrest, einen gegebenenfalls substituierten, monocyclischen, aromatischen oder partiell gesättigten Heterocyclus oder einen gegebenenfalls substituierten, bi- oder tricyclischen, aromatischen, partiell gesättigten oder Benzo-kondensierten Heterocyclus oder einen Steroidrest substituiert sein kann, oder ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aromatischer Kohlenwasserstoffrest, ein gegebenenfalls substituiertes, bi- oder tricyclischer, aromatischer oder partiell gesättigter Kohlenwasserstoffrest, ein gegebenenfalls substituiertes, monocyclischer, aromatischer oder partiell gesättigter Heterocyclus oder ein gegebenenfalls substituiertes, bi- oder tricyclischer, aromatischer, partiell gesättigter oder Benzo-kondensierter Heterocyclus, sein kann und Y^\oplus das Kation einer pharmazeutisch annehmbaren Base ist, und (II) als Phospholipid eine Verbindung der Formel 5, worin beide Reste R_1 und R_2 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen, R_3 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, und R_4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1-C_7 -Alkyl oder einen Kohlehydratrest mit 5 bis 12 C-Atomen bedeutet, oder ein Salz davon homogen mischt und dispergiert.

4. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man (I) als substituierte Ammoniumverbindung oder als entsprechende darin durch Salzbildung überführbare Aminoverbindung eine Verbindung aus der Gruppe der Parasympathomimetica mit quaternären oder tertiären Aminogruppen, Cholinesterasehemmer mit zwei tertiären Aminogruppen oder mit einer quaternären Ammoniumgruppe, Neurotransmitter mit einer quaternären Ammoniumgruppe, Serotin-Antagonisten, worin die hydrophile Gruppe eine primäre oder tertiäre

Aminogruppe ist und die hydrophobe Gruppe eine Indol-3-yläthyl-Struktur hat, Analgetica vom Morphin-Typ mit tertiärer Aminogruppe und deren Antagonisten der Formel

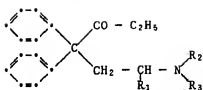


(1.1),

worin R_1 , R_2 und R_3 folgende Bedeutungen haben:

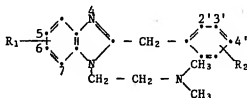
R_1	R_2	R_3	Name
-OH	-OH	-CH ₃	Morphin
-OH	=O	-CH ₃	Hydromorphon
-OH	=O	-CH ₃	Oxymorphon
-OH	-H	-CH ₃	Levorphanol
-OCH ₃	-OH	-CH ₃	Codein
-OCH ₃	=O	-CH ₃	Hydrocodon
-OCH ₃	=O	-CH ₃	Oxycodon
-OH	-OH	Allyl	Nalorphen
-OH	=O	Allyl	Naloxon
-OH	=O	Cyclopropylmethyl	Naltrexon
-OH	-OCH ₃	Cyclopropylmethyl	Buprenophin
-OH	-H	Cyclobutylmethyl	Butorphanol
-OH	-OH	Cyclobutylmethyl	Nalbuphin
-2-(Morpholin-1-yl)-äthyl)	-OH	-CH ₃	Pholcodin,

Analgetica von Benzomorphan-Typ mit tertiärer Aminogruppe der Formel



(1.2),

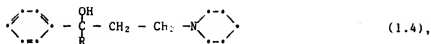
worin R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 und R_3 Methyl oder R_2 und R_3 zusammen Morpholino oder Piperidino darstellen, oder Analoga davon mit Pseudomethadon-Struktur, Morphin-ähnliche Analgetica mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen tertiären Aminogruppe, Analgetica vom Benzimidazol-Typ, z.B. der Formel



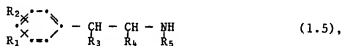
(1.3),

worin R_1 5-, 6- oder 7-Nitro, R_2 Wasserstoff, 3'- oder 4'-Methoxy, 4'-Aethoxy, 4'-Isopropoxy, 4'-Methyl oder 4'-Chlor bedeuten, Lokalanästhetica, worin R_a und R_b der Formel 1 zusammen mit dem Stickstoff einen Piperidylrest bilden, der durch eine Niederalkylenbrücke, z.B. 1,3-Propylen, substituiert ist, welche durch eine Methoxycarbonyl- und Benzoyloxy-Gruppe substituiert ist, Lokalanästhetica, worin die hydrophobe Gruppe R_a der Formel (1) die 4-Aminobenzoyloxyäthyl-, 4-Amino-2-chlor-, 2-n-Butoxy- oder 2-Hydroxybenzoyloxyäthyl-, 4-Amino-3-n-butoxybenzoyloxyäthyl-, 3-Amino-4-n-butoxybenzoyloxyäthyl-, 2-Aminobenzoyloxyäthyl-, 2-(4-Aminobenzoyloxy)-6-methyl-n-pentyl-, 4-Aminobenzoyloxy-n-propyl-, 4-n-Butylaminobenzoyloxyäthyl-, 4-n-Butyl-2-hydroxybenzoyloxyäthyl-, 3-(4-n-Propoxybenzoyloxy-2-hydroxy)-propyl-, 2-n-Benzoyloxy-n-propyl-, 2-(2-Acetoxybenzoyloxy)-n-propyl-, Benzoyloxy-n-propyl-, 4-Cyclohexyloxybenzoyloxyäthyl-, 4-Aethyl- oder 4-n-Butylbenzoyloxyäthyl-, 2-n-Butoxychinol-4-ylcarbonyloxyäthyl-, 2,4-Dimethyl-

anilinocarbonylmethyl-, 2-Aethyl-, 2-Chlor- oder 2-Methoxycarbonylmethyl-4-methylanilinocarbonylmethyl-, 1-(2-Methylanilinocarbonyl)-äthyl-, (2-Aethoxycarbonyl-4-methylthien-3-ylaminocarbonyl)-äthyl-, 2,3-Dianilinocarbonyloxypropyl-, 4-n-Propyl- oder 4-n-Butylbenzoyl-äthyl-, 4-Phenoxyethylphenyl-n-butyl-, 4-n-Butoxyphenoxy-n-propyl-, 2-n-Butylchinol-8-yloxyethyl- oder die 8-Benzoyloxyethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl-Gruppe ist und die hydrophile Gruppe Niederalcylamino, z.B. Methyl-, Aethyl-, Isopropyl-, oder n-Butylamino, Diniederalcylamino, z.B. Dimethyl-, Diäthyl- oder Di-n-propylamino, Cyclohexylamino, 1-Methylpiperid-2-yl, Piperid-1- oder -2-yl oder Morphin-1-yl ist, Neuroleptica und/oder Thymoleptica, worin die unpolare, hydrophobe Gruppe R_a der Formel I Niederalcyl oder Hydroxyniederalcyl ist, das durch 2-Cyan-, 2-Methoxy-, 2-Chlor-, 1-Trifluormethyl-, 2-Methylthio-, 2-Acetyl- oder 2-Aethyl-10H-phenothiazin-10-yl, 9H-Acridin-10-yl, 5H-Dibenzo[b,f]azepin-5-yl, 7-Chlor-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl, 5,10-Dihydro-5-methyl-11-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-11-onyl, 2-Chlor-, 2-Trifluormethyl- oder 2-Dimethylaminosulfonyl-9H-thioxanthen-9-yliden, 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl oder 10H-Pyrido[3,2-b]-[1,4]benzothiazin-10-yl substituiert ist und die polare, hydrophile Gruppe Amino, Niederalcylamino, Diniederalcylamino, Triniederalcylamino, Piperidino oder 4-Hydroxyäthylpiperazino bedeutet, Antidepressiva mit tertiärer Aminogruppe Thymetica mit einer primären oder durch Methyl und Propargyl substituierten tertiären Aminogruppe, Sedativa, worin die hydrophobe Gruppe R_a der Formel I der 2-(7-Chlor-5-o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-1-yl)-äthyl-Rest und die hydrophile Gruppe Diäthylamino ist, z.B. Flurazepam, Psychodysleptica mit 6-Phenylethylamin-Struktur, Psychodysleptica worin die hydrophobe Gruppe R_a der Formel I ein durch einen 3-Indolrest substituierter Aethylrest ist, Psychodysleptica, worin R_a und R_b der Formel I zusammen mit dem Stickstoff einen Morphin oder Pyrrolidinring bilden, der durch 1,3-Niederalcylen substituiert ist, Anticholinergica mit Atropinstruktur, Anticholinergica (Parkinsonsmittel) der Formel



worin R Cyclohexyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Norborn-5-en-2-yl bedeutet, sowie Analoga wie Procyclidin, Anticholinergica mit einer tertiären Aminogruppe, zentrale Analeptica mit einer Morphin-Gruppe, z.B. Psychoanaleptica mit Phenylaminopropanstruktur, Psychoanaleptica mit einer 4-Chlorphenoxyacetoxyäthylgruppe als hydrophober und einer Dimethylaminogruppe als hydrophiler Gruppe, Vasodilatoren mit einer tertiären Aminogruppe, Appetitzügler mit Amphetamin-Struktur, Muskelrelaxantien mit einer hydrophoben und mehreren quartären Aminogruppen, Neurotrope Spasmolytica mit quartären Aminogruppen, muskulotrope Spasmolytica mit tertiären Aminogruppen, 4-Aminochinolin-Antirheumatica, Antioestrogene mit tertiärer Aminogruppe, Histamin- H_1 -Receptor-Antagonisten (Antihistaminica) mit einer Äthylendiamingruppe, einer 2-Aminoäthanol-Gruppe, oder einer 3-Aminopropan-Gruppe, Sympathomimetica der Formel

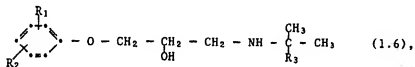


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 folgende Bedeutungen haben:

R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Name
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH ₃	Epinephrin (Adrenalin)
3-OH	4-OH	-OH	-H	-H	Norepinephrin (Noradrenalin)
3-OH	4-OH	-H	-H	-H	Dopamin
3-OH	4-OH	-OH	-CH ₃	-H	Nordefrin

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Name
3-OH	4-OH	-OH	-C ₂ H ₅	-H	Ethylnorepinephrin
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	Isoprenalinalin
3-OH	4-OH	-OH	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	Isoethorin
3-OH	4-OH	-OH	-H	-CH(CH ₃) ₂	Metaproterenol
3-OH	5-OH	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Orciprenalinalin
3-OH	-H	-OH	-CH ₃	-H	Metaraminol
3-OH	-H	-OH	-H	-CH ₃	Phenylephrin
4-OH	-H	-H	-H	-H	Hydroxyamphetamin
2-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	Methoxyphenamin
2-OCH ₃	5-OCH ₃	-OH	-CH ₃	-H	Methoxamin
3-CH ₂ OH	4-OH	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Albuterol
-H	-H	-OH	-CH ₃	-CH ₃	Ephedrin
-H	-H	-OH	-CH ₃	-H	Norephedrin
3-CF ₃	-H	-H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Fenfluramin
-H	-H	-OH	-CH ₃	-H	Phenylpropanolamin
4-OH	-H	-OH	-CH ₃	CH ₃	Pholedrin
4-OH	-H	-OH	-CH ₃	-H	Tyramin
3-Cl	4-Cl	-OH	-H	-C(CH ₃) ₃	Dichlorisoprenalinalin
4-OH	-H	-OH	-H	-CH ₃	Norfenefrin
4-OH	-H	-OH	-H	H	Octopamin
3-OH	-H	-OH	-H	-C ₂ H ₅	Etilefrin,

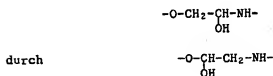
8-Rezeptoren-Blocker der Formel:



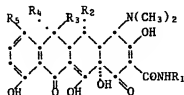
worin R_1 , R_2 und R_3 folgende Bedeutungen haben:

R_1	R_2	R_3	Name
2-Acetyl	4-n-Butyrylamino	H	Acebutolol
4-Carbamoylmethyl	H	H	Atenolol
4-(2-Carbamoyläthyl)	H	H	Metoprolol
3-Methyl	H	H	Toliprolol
2-Allyl	H	H	Alprenolol
2-Allyloxy	H	H	Oxprenolol
2-Cyan	H	Methyl	Bunitrolol
2-Chlor	5-Methyl	Methyl	Eupranolol
3-(N-cyclohexyl-N'-ureido)	H	Methyl	Talinolol
2-Cyclopentyl	H	Methyl	Phenbutolol
2-Tetrahydrofur-2-ylmethoxy	H	Methyl	Bufetolol
2-Pyrrol-1-yl	H	H	
4-(2-Methylthioäthoxy)	H	H	
4-OH	H	H	Varbican, R,S-Form, S-Form,

β -Blocker mit dem Naphthyloxy-, Indolyloxy-, 2-Methylindolyloxy-, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2,3-diol-1-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-5-on-1-yl-Rest als hydrophobe Gruppe, β -Blocker, worin das Segment



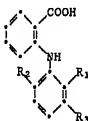
ersetzt ist, Verbindungen mit Wirkung auf periphere Noradrenalin-speicher, z.B. Verbindungen vom Reserpin-Typ, Tetracyclin-Antibiotica der Formel:



(1.7),

worin R_1 Wasserstoff oder Pyrrolidin-1-ylmethyl, R_2 Wasserstoff oder Hydroxy, R_3 Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl, R_4 Wasserstoff oder Methyl und R_5 Wasserstoff, Chlor oder Dimethylamino bedeuten, Antimalariamittel vom Chinin-Typ, sowie Analoga mit 8-Amino-chinolin-, 4-Aminochinolin-, 9-Aminoacridin-, 1,3,5-Triazin- oder Pyrimidin-Struktur, Antischistosomata, worin die hydrophobe, unpolare Gruppe gegebenenfalls 6-Chlor- und/oder 4-Methyl- oder 4-Hydroxymethyl substituiertes Xanthonyl oder Thioxanthonyl ist und die hydrophile, polare Gruppe Diäthylamino ist, antivirale Mittel des Typs cyclische Amine, sowie Glucocorticoide, die in 21-Stellung mit einer Aminosäure verestert sind, oder als Carbonsäuresalze der Formel 2 mit biologischer Wirkung oder darin durch Salzbildung überführbare Carbonsäuren Salze von Glucocorticoiden, die in 21-Stellung mit einer Dicarbonsäure verestert sind, Kurznarcotica vom 3,20-Dioxo-5 β -pregnan-Typ, welche durch Bernsteinsäure verestert

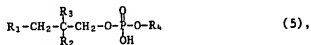
sein können, Salze von Choleritica, analgetisch wirksame Salze von substituierten Phenylessigsäuren oder 2-Phenylpropionsäuren, analgetisch wirksame Anthranilsäure-Derivate, z.B. der Formel



(2.1),

worin R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Trifluormethyl bedeuten, analgetisch wirksame Anilino-substituierte Nicotinsäure-Derivate, analgetisch wirksame Heteroaryl-essigsäuren oder 2-Heteroarylpropionsäuren mit einem 2-Indol-3-yl- oder Pyrrol-2-yl-Rest, analgetisch wirksame Indenylessigsäuren, analgetisch wirksame Heteroaryl-oxyessigsäuren, Prostansäuren, welche die glatte Muskulatur stimulieren, Penicillensäure- und Cephalosporansäurederivate mit antibiotischer Wirkung mit 6 β - bzw. 7 β -Acylaminogruppen, welche in fermentativ, halb- oder totalsynthetisch erhältlichen 6 β -Acylaminopenicillansäure- oder 7 β -Acylaminocephalosporansäurederivaten oder in 3-Stellung abgewandelten 7 β -Acylaminocephalosporansäure derivaten vorhanden sind, sowie andere β -Lactam-Antibiotica, Antineoplastica mit 4-[Bis-(2-chlorethyl)-aminophenyl]-buttersäure-Struktur, oder Antineoplastica mit zwei Carboxygruppen, oder als Verbindungen der Formel 3 Neurotransmitter, worin die hydrophobe Gruppe durch Hydroxyphenyl substituiertes Methyl ist, Schilddrüsenhormone mit Jod-substituierten Phenylresten, oder Antineoplastica mit Aminosäurestruktur, oder als Verbindung der Formel 4 Betamethasondinatriumphosphat, Dexamethasondinatriumphosphat, Cortisonphosphat, Hydrocortisonphosphat, Prednisolon-di-natriumphosphat oder Paramethason-21-dinatriumphosphat, oder als salzartige Verbindungen mit einer hydrophoben Gruppe und einer hydrophilen Imidazolin-, Imidazolidin- oder Hydrazinogruppe Salze von antidepressiv wirksamen Hydrazinderivaten, z.B. α -Sympathomimetica mit

Imidazolin-Struktur, α -Sympatholytica mit Imidazolin-Struktur, zentral wirkende Antihypertensiva mit Imidazolin-Struktur, Vaso-dilatatoren mit einer Hydrazino-Gruppe, und (II) als Phospholipid eine Verbindung der Formel



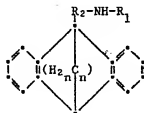
worin beide Reste R_1 und R_2 Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Acyloxy mit je 10 bis 20 C-Atomen, R_3 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, und R_4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_7 -Alkyl oder einen Kohlehydratrest mit 5 bis 12 C-Atomen bedeuten, oder ein Salz davon homogen mischt und dispergiert.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man (I) als substituierte Ammoniumverbindung oder als entsprechende darin durch Salzbildung überführbare Aminoverbindung Acetylcholinchlorid, Methacholinchlorid, Carbachol, Muscarin, Pilocarpin, Arecolin, Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigminbromid, Serotonin, Histamin, Tryptamin, Bufotenin, Psilocybin, Morphin, Hydromorphon, Oxymorphon, Levorphanol, Codein, Hydrocodon, Oxycodon, Nalorphin, Naloxon, Naltrexon, Buprenorphin, Butorphanol, Nalbuphin, Pholcodin, Pentazocin, Ketamin, Metazocin, Pentazocin, Cyclazocin, Pethidin, Cetobemidon, Alphaphrodin, Ethoheptazin, Prodilidin, Profadol, Methadon, Normethadon, Isomethadon, Dipipanon, Phenadoxon, Dimethheptanol, Dextromoramid, D-Propoxyphen, 1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-1-propanoxyloxytetralin, Tramadol, Dimethylthiambutol, Diampromid, Phenampromid, Propiram, Tilidin, Metoprolin, Etonitazen, Ergotamin, Dihydroergotamin, Dihydroergocryptin, Methysergid, Lisurid, Dimetiotazin, Dizotifen, Oxetoron, Cyproheptadin, Procin, Chlorprocain, Hydroxyprocain, Propoxycaïn, Oxybuprocain, Propoxy-metacain, Piridocain, Leucinocain, Butacain, Tetracain, Hydroxi-tetracain, Cornecain, Edan, Piperocain, Cyclomethycain, Parethoxycaïn, Stadacain, Cinchocain, Lidocain, Pyrrocain, Granocain, Butanilicain, Tolycaïn, Mepivacain, Bupivacain,

Prilocain, Carticain, Dipiperidon, Propiococain, Dyclonin, Pramocain,
 Fomocain, Quinisocain, Profenamin, Promethazin, Periciazin,
 Perimethazin, Chlorpromazin, Perphenazin, Prochlorperazin, Tri-
 flumpromazin, Trifluoperazin, Fluphenazin, Thioridazin, Mesoridazin,
 Piperacetazin, Acetophenazin, Ethymemazin, Dimetacrin, Opipramol,
 Chlomidramin, Imipramin, Desimipramin, Trimipramin, Chlorprotixen,
 Thiotixen, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Thiepin, Pro-
 triptylin, Protripendyl, Femoxetin, Citalopram, Zimelidin,
 Trebenzomin, Viloxazin, Nomifensin, Femoxetin, Tranilcypromin,
 Pargylin, Etryptamin, Flurazepam, Mescaline, N_{α}, N_{α} -Dimethyltryptamin,
 Bufotenin, Psilocin, Psilocylin, Scopolamin, Atropin, Benzatropin,
 Trihexyphenidyl, Cyrcimin, Pridinol, Biperidin, Procyclidin,
 Caramiphen, Phenglutarimid, Orphenadrin, Chlorphenoxamin, Metixen,
 Doxapram, Amphetamin, Methamphetamin, Propylhexedrin, Molintan,
 Fencamfamin, Methylphenidat, Pipradrol, Phenmetrazin, Diäthyl-
 propion, Meclofenoxat, Naftidrofuryl, Dexamphetamin, Phentermin,
 Chlorphentermin, Fenfluramin, Amfepramon, Phenmetrazin, Phen-
 dimetrazin, Tubocumarin, Alcuroniumchlorid, Gallamintriethiodid,
 Hexcarbacholinbromid, Pancuroniumbromid, Suxamethoniumchlorid,
 Decamethoniumbromid, Scopolaminbutylbromid, Bevoniummethylsulfat,
 Valetthamibromid, Methantelinbromid, Camylofin, Hexahydroadiphenin,
 Adiphenin, Fencarbamid, Benzydamin, Ditaxol, Chloroquin, Tamoxifen,
 Ethamoxytriphetol, Phenbenzamin, Tripelenamin, Chlorpyramin,
 Mepyramin, Metaphenilen, Metapyrilen, Chloropyrilen, Histpyrroclin,
 Bamipin, Thenalidin, Clemizol, Methdilaazin, Isothipendyl, Oxo-
 menazin, Diphenhydramin, Medrylamin, Chlorphenoxamin, Silachlor-
 phenoxamin, Carbinoxamin, Diphenpyralin, Clemastin, Amethobenzepin,
 Pheniramin, Chlorphenamin, Brompheniramin, Triprolidin, Cycliramin,
 Phenindamin, Dimetinden, Cyproheptadin, Ketotifen, Epinephrin
 (Adrenalin), Norepinephrin (Noradrenalin) Dopamin, Nordefrin,
 Ethylnorepinephrin, Isoprenalin, Isoetharin, Metaproterenol,
 Orciprenalin, Metaraminol, Phenylephrin, Hydroxyamphetamin,
 Methoxyphenamin, Methoxamin, Albuterol, Ephedrin, Norephedrin,
 Fenfluramin, Phenylpropanolamin, Pholedrin, Tyramin, Dichloriso-
 prenaline, Norfenefrin, Octopamin, Etilefrin, Acebutolol, Atenolol,
 Metoprolol, Toliprolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bunitrolol,

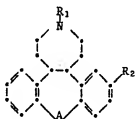
Bupranolol, Talinolol, Phenbutolol, Bufetolol, Varbian (R,S- oder S-Form) Propanolol, Indenolol, Pindolol, Mepindolol, Nadolol, Bunolol, Sofalol, Nifenalol, Cabetalol, Bufenalol, Reserpin, Reacinnamin, Syringopin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Demethylchlortetracyclin, Metacyclin, Doxycyclin, Minocyclin, Rolitetracyclin, Chinin, Conchinidin, Chinidin, Cinchonin, Pamaquin, Primaquin, Pentaquin, Chloroquin, Santoquin, Hydroxychloroquin, Amodiaquin, Mepacrin, Biguanid-1,3,5-Triazin, Proguanil, Bromguanil, Chloroproguanil, Nitroguanil, Cycloguanil-embonat, Pyrimethamin, Trimethoprim, Lucanthon, Hycanthon, Miracil A oder B, Amantadin, Cyclooctylamin, Rimantadin, Prednisolon-diäthylaminoacetat, und (II) als Phospholipid der Formel 5 natürliches Lecithin (R_3 = Wasserstoff und R_4 = 2-Trimethylammoniumäthyl, natürliches Kephalin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = 2-Ammoniumäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 synthetisches Lecithin oder Kephalin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 natürliches Phosphatidylserin (R_3 = Wasserstoff, R_4 = -2-Amino-2-carboxyäthyl) mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 , synthetisches Phosphatidylserin mit verschiedenen oder identischen Acyloxyresten R_1 und R_2 , oder natürliche Phosphatidsäure (R_3 und R_4 = Wasserstoff mit verschiedenen Acyloxyresten R_1 und R_2 homogen mischt und dispergiert.

6. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als substituierte Ammoniumverbindung oder als entsprechende darin durch Salzbildung überführbare Aminoverbindung eine Verbindung aus der Gruppe der Säureadditionssalze von Antidepressiva der Formel



(1.8),

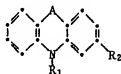
worin R_1 Niederalkyl, z.B. Methyl, R_2 Niederalkylen, Hydroxyniederalkylen und n null oder zwei bedeutet, Säureadditionssalze von Antidepressiva der Formel



(1.9),

worin R_1 Niederalkyl, A die Gruppe $N-R_1$,

Sauerstoff oder Schwefel und R_2 Wasserstoff oder Cyan bedeutet, Säureadditionssalze von Antidepressiva der Formel



(1.10),

worin R_1 Niederalkylaminoniederalkyl, Diniederalkylaminoniederalkyl oder 3-(4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin-1-yl)-n-propyl und A Äthylen oder Vinylen bedeutet, oder Säureadditionssalze von Amphetamin, Methamphetamin, Benzphetamin, Propylhexedrin, Prolintan, Fencamfin, Methylphenidat, Pipradrol, Phenmetrazin, Adiphenin, Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin, Nordefrin, Ethylnorepinephrin, Isoprenalin, Isoethorin, Metaproterenol, Orciprenalin, Metaraminol, Phenylephrin, Hydroxyamphetamin, Methoxyphenamin, Ephedrin, Norephedrin, Pholedrin, Tyramin, Norfenefrin, Octopamin, Acebutolol, Atenolol, Toliprolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bunitrolol, Eupranolol, Talinolol, Phenbutolol, Bufetolol, Varbisan (R,S-Form und S-Form), Reserpin, Rescinnamin, Syringopin oder Prednisolondihäthylaminoacetat und (II) als Phospholipid der Formel 5 natürliches Lecithin oder Kephalin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoyllecithin oder -kephalin, Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dinoleyllecithin oder -kephalin, natürliches

Phosphatidylserin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin oder natürliche Phosphatidsäure homogen mischt und dispergiert.

7. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als substituierte Ammonium-Verbindung der Formel I oder als entsprechende darin durch Salzbildung überführbare Aminoverbindung 1-(2R-2-Hydroxy-3-methylaminopropyl)dibenzo [b,e]bicyclo[2.2.2]octadien, sowie das 2 R,S-Isomerengemisch, Maprotilin, Benzoctamin, 3-Methyl-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-d]azepin-hydrochlorid, 7-Cyan-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-dibenzo [2,3:6,7]thiepieno[4,5-d]azepinmethansulfonat, 3,10-Dimethyl-1,2,3,4,5,10-hexahydrodibenz[b,f]azepino[4,5]azepin-maleat, Clomipramin, Opipramol, Desipramin, Imipramin bzw. Imipramin-N-oxid, Ephedrin, Norephedrin, 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methylthioäthoxy)-phenoxy]-propan-2-ol, 1-Isopropylamino-3-(2-pyrrol-1-ylphenoxy)-propan-2-ol, Oxprenolol, Prenalterol, Adiphenin, Prednisolondithylaminoacetat oder Reserpin und (II) als Phospholiquid der Formel 5 natürliches Lecithin der Kephalin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoyllecithin oder -kephalin, Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleyllecithin oder -kephalin, natürliches Phosphatidylserin synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin oder natürliche Phosphatidsäure homogen mischt und dispergiert.

8. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäuresalz oder darin durch Salzbildung überführbare Carbonsäure-Verbindung Methylprednisolon-natriumsuccinat, Prednisolon-natriumsuccinat, 3,20-Dioxo-5 α -pregnan, Hydroxydionsuccinat-Natrium, 11,20-Dioxo-3 α -hydroxy-5 α -pregnan, Alphadolon, ein Cholsäure- oder Desoxycholsäuresalz, Alclofenac, Ibufenac, Ibuprofen, Clindanac, Fenclozac, Ketoprofen, Fenoprofen, Indoprofen, Fenclofenac, Diclofenac, Flurbiprofen, Pirprofen, Naproxan, Benoxaprofen, Carprofen, Cicloprofen, Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Tolfenaminsäure, Neclofenaminsäure, Milflumin säure, Clonixin, Flunixin, Indometacin, Oxmetacin, Intrazol, Acemetazin, Cinmetacin, Zomepirac,

Tolmetin, Colpirac, Tiaprofensäure, Benzadac, PGE₂ (Dinoprost), PGF_{2α} (Dinoprost), 15 (S)-15-Methyl-PGE₂, 15 (S)-15-Methyl-PGF_{2α} (Carboprost), (±)15 (X1)-15-Methyl-13,14-dihydro-11-desoxy-PGE₁ (Deprostil), 15 (S)-15-Methyl-11-desoxy-PGE₁ (Doxaprost), 16,16-Dimethyl-PGE₂, 17-Phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2α}, 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α} oder N-Methylsulfonyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α} (Sulproston), Nalixidinsäure, Cinoxacin, Oxolinsäure, Pironidsäure, Pipenidsäure, Penicillin G oder V, Phenethicillin, Propicillin, Nafcillin, Oxacillin, Cloxazillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Cyclazillin, Epicillin, Mecillinam, Methicillin, Azlocillin, Sulbenicillin, Ticarcillin, Mezlocillin, Piperacillin, Carindacillin, Azidocillin, Ciclazillin, Cefaclor, Cefuroxim, Cefazur, Cephacetril, Cefazolin, Cephalexin, Cefadroxil, Cephaloglycin, Cefoxitin, Cephaloridin, Cefsulodin, Cefotiam, Ceftazidin, Cefonicid, Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftizoxim, Cephalothin, Cephadrin, Cefamandol, Cephanon, Cephapirin, Cefroxadin, Cefatrizin, Cefazedon, Ceftrixon, Ceforanid, Moxalactam, Clavulansäure, Nocardicin A, Sulbactam, Aztreonam, Thienamycin, Chlorambucil oder Methotrexat und (II) als Phospholipid der Formel 5 natürliches Lecithin der Kephalin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoyllecithin oder -kephalin, Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleyllecithin oder -kephalin, natürliches Phosphatidylserin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin oder natürliche Phosphatidsäure homogen mischt und dispergiert.

9. Verfahren gemäss Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Carbonsäuresalz oder darin durch Salzbildung überführbare Carbonsäuren die Natriumsalze von Diclofenac und Pirofen und (II) als Phospholipid der Formel 5 natürliches Lecithin der Kephalin, synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoyllecithin oder -kephalin, Dipalmitoyl-, Distearoyl-, Diarachinoyl-, Dioleoyl-, Dilinoyl- oder Dilinoleyllecithin oder -kephalin, natürliches Phosphatidylserin synthetisches 1-Palmitoyl-2-oleoylphosphatidylserin, Dimyristoyl- oder Dipalmitoylphosphatidylserin oder natürliche Phosphatidsäure homogen mischt und dispergiert.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man die homogene Mischung durch Lyophilisat- oder Filmbildung herstellt.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Verabreichungssystems auf Liposomenbasis für verkapselte Wirkstoffe herstellbar nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 gegebenenfalls vermischt mit physiologisch verträglichen Zusatzstoffen.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 11 zur Anwendung bei der Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

FO 7.4 RS/we*